Effekte physikalischer, chemischer und mechanischer Behandlung (Ultraviolettlicht – Vitamin-A-Säure – Epilation) auf Haut und Adnexe am Tiermodell des Syrischen Hamsters

Ulrich Dachs

Diss
München
1984

AUS DER DERMATOLOGISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. O. Braun-Falco

EFFEKTE
PHYSIKALISCHER, CHEMISCHER UND MECHANISCHER BEHANDLUNG
(ULTRAVIOLETTLICHT - VITAMIN-A-SÄURE - EPILATION)
AUF HAUT UND ADNEXE AM TIERMODELL DES SYRISCHEN HAMSTERS

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Ulrich Dachs
aus
München
1984

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. G. Plewig
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Dr. h.c. O. Braun-Falco
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 2. August 1984

Druck: Lachermeier, 8357 Wallersdorf

INHALT

EINLEITUNG

MATERIAL
Das Ohrmodell des Syrischen Hamsters
Versuchstiere
Behandlungsmaterial - Ultraviolettlicht
- Vitamin-A-Säure
- Wachsepilation

METHODEN
Versuchsablauf
Physikalisch induzierte Dermatitis (UV-Licht)
- akute UV-Dermatitis
- subakute UV-Dermatitis

Chemisch induzierte Dermatitis (Vitamin-A-Säure)

Mechanische Reizung durch Wachsepilation
Induktion eines künstlich synchronisierten Haarzyklus

Meßdaten - Markierungsindex (Autoradiographie)
- Talgdrüsenflächen (Histoplanimetrie)
- Epidermisdicke (Histoplanimetrie)

Statistische Verfahren

ERGEBNISSE
Kontrollen
Physikalisch induzierte Dermatitis (UV-Licht)
- akute UV-Dermatitis
- subakute UV-Dermatitis

Chemisch induzierte Dermatitis (Vitamin-A-Säure)

Mechanische Reizung durch Wachsepilation
mit künstlich synchronisiertem Haarzyklus

DISKUSSION

ZUSAMMENFASSUNG

LITERATUR

Einleitung

Hautkrankheiten, wie beispielsweise Ekzeme, Neurodermitis diffusa, Psoriasis und Acne vulgaris bessern sich bei vielen Patienten im Sommer unter dem Einfluß des Sonnenlichtes. Ultraviolettlicht emittierende Strahlenquellen (Höhensonne, Kromayer-Lampe) werden zu therapeutischen Zwecken genützt. Die Hauterkrankung wird durch den UV-Licht-induzierten akuten Entzündungsreiz im Sinne einer resorbierenden Entzündung gebessert. Dieser Effekt ist nicht spezifisch für physikalische Strahlung. Unter der Behandlung mit Vitamin-A-Säure (Tretinoin), einem die Haut chemisch reizenden Phlogistikum und Schälmittel klingen unter anderem die Hauterscheinungen der Acne ab (31,48,50,55,61), ursächlich durch eine follikuläre Verhornungsstörung bedingt (46,69). Einige Autoren diskutieren, ob infolge der akuten Dermatitis durch die Vitamin-A-Säure-Schälbehandlung bei der Acnetherapie die Talgdrüsenazini der Haar-Talgdrüsenfollikel größer werden oder vermehrt Talg (Sebum) produzieren (59). Diese Wirkung auf die Talgdrüsenproliferation konnte bei anderen Schälmitteln, wie zum Beispiel Benzoylperoxid bestimmt werden (23). Manche Autoren schreiben dem Benzoylperoxid einen sebostatischen Effekt zu (20,21). Andere fanden keinen Einfluß auf die quantitative Sebumproduktion (64).

Über die Reaktion des Talgdrüsenfollikels, beziehungsweise der Haar-Talgdrüsen-Follikeleinheit auf äußere Einflüsse finden sich nur wenige Untersuchungen in der Literatur. Strauss und Kligman beschrieben 1958 histologische Veränderungen an der Haar-Talgdrüseneinheit des Menschen (72). An der Haut des behaarten Kopfes und der Wange - die Talgdrüsen sind hier sehr zahlreich und groß - wurden verschiedene Experimente vorgenommen, bei menschlichen Probanden wurde unter anderem in einem umschriebenen Bezirk epiliert, eine Chloracne oder eine Kontaktdermatitis erzeugt. Biopsien wurden entnommen und histologisch untersucht. Größe und Proliferationskinetik der Talgdrüsen wurden nicht ermittelt. Trotz der nicht unerheblichen klinischen Relevanz ist seitdem die Frage bezüglich der Effekte auf Talg-

drüsenazini, Haarzyklus und Verhornungsstörung an den Talgdrüsenfollikeln experimentell wenig bearbeitet worden.
In der vorliegenden Arbeit wurden die Auswirkungen von Ultraviolettlicht, Vitamin-A-Säure und Epilation auf den Talgdrüsenfollikel untersucht. Eine Objektivierung der Versuchsergebnisse ließ sich durch moderne Methoden wie Autoradiographie und Histoplanimetrie ermöglichen. Im Gegensatz zu einmalig vorgenommenen Biopsien vermitteln experimentelle Verlaufsstudien mit Biopsien zu verschiedenen Zeitpunkten einen guten Einblick in die Reaktion des Talgdrüsenfollikels. Versuche am Menschen sind aber in größerem Ausmaß nicht durchführbar. Daher mußte auf ein geeignetes Tiermodell zurückgegriffen werden.
Der Syrische Hamster hat sich für das Studium des Talgdrüsenfollikels bewährt (60,63). Geeignete Talgdrüsen finden sich im Flankenorgan und am Ohr des Hamsters. Vor allem die Ventralseite der Ohren weist zahlreiche große Talgdrüsen auf. Morphologisch entsprechen die Talgdrüsenfollikel weitgehend denen des Menschen: Die Talgdrüsenfollikel haben ein Infundibulum, einen Talgdrüsenausführungsgang, mehrere Drüsenläppchen (Azini) und eine Haareinheit, die von unten in die Drüse einmündet. Aufgrund ihrer Androgenempfindlichkeit und einer analogen Regenerationszeit entsprechen die Talgdrüsen des Syrischen Hamsters auch funktionell den menschlichen Talgdrüsenfollikeln (60). Veränderungen der Talgdrüsengöße und der Epidermisdicke können histoplanimetrisch gut erfaßt werden (5,10-13,25,45). Die Talgdrüsenaktivität läßt sich autoradiographisch bestimmen (1,17-19,54,58,66). Radioaktiv markiertes Thymidin (^{3}H-TdR) - injiziert in die Ohren der Tiere - markiert alle DNS-synthetisierenden Zellen. Aus dem Verhältnis der markierten Zellen zur Gesamtzahl der Sebozyten (Talgzellen) wird die Proliferationsrate (Markierungsindex) als direktes Maß der Talgdrüsenaktivität errechnet.
In drei verschiedenen Versuchen wurde jeweils nur ein Hamsterohr behandelt, das kontralaterale Ohr diente als Kontrolle.
Im ersten Experiment wurden die Ohren der Hamster einer physikalischen Strahlung ausgesetzt (Ultraviolettlicht). Die gewählte Dosis sollte eine Entzündung des betreffenden Hautareals auslö-

sen: Physikalisch induzierte Dermatitis.
Im zweiten Versuch wurde die Entzündung chemisch durch Behandlung mit 0.05prozentiger Vitamin-A-Säure hervorgerufen: Chemisch induzierte Dermatitis.
Im dritten Experiment wurden die an der Ventralseite des Ohres lokalisierten Haare mit Wachs epiliert. Abgesehen von der mechanischen Reizung wurde durch die Epilation eine Sychronisation der einzelnen Haarfollikel erreicht. Möglichst viele Haarfollikel sollten der gleichen Haarwachstumsphase zuzuordnen sein. In diesem Versuch wurden die Talgdrüsengröße und die Talgdrüsenaktivität im Ablauf des künstlich synchronisierten Haarzyklus bestimmt.
Zur Auswertung wurden die Parameter interfollikuläre Epidermisdicke und Talgdrüsengröße (Histoplanimetrie) sowie Proliferationsrate (Autoradiographie) verwendet.

Material

Das Ohrmodell des Syrischen Hamsters

Die Ohren des Syrischen Hamsters eignen sich gut zu Versuchszwecken. Eine lokale Applikation von flüssigen Testsubstanzen ist auf der Dorsalseite des Hamsterohres, die mit kurzen Terminalhaaren ausgestattet ist, gut durchführbar. Die Ventralfläche des Hamsterohres ist für die meisten Versuche noch geeigneter. Hier finden sich im Gegensatz zum Terminalhaarkleid des übrigen Integumentes nur kleine Vellushaare. Deshalb ist diese Region ohne eine größere Vorbehandlung (Rasur etc.)therapeutischen Anwendungen zugänglich. Die Ventralseite besitzt zahlreiche große Talgdrüsenfollikel, die vom äußeren Gehörgang nach distal zum Ohrrand zahlen- und größenmäßig abnehmen. Die Talgdrüsen der dorsalen Ohrseite sind etwas kleiner und gleichmäßig über die Rückfläche des Ohres verstreut. Für die Histologie eignet sich besonders ein etwa 1,0 x 0,5 cm großes Areal knapp oberhalb des äußersten ventralen Ohrknorpelwulstes, da die Talgdrüsen hier sehr zahlreich und dicht aneinandergereiht sind. Der Knorpel liegt flach und gerade zwischen der dorsalen und ventralen Epidermis. Es kommen nur Sagittalschnitte zur Auswertung. Tangentialschnitte sind leicht zu erkennen und werden verworfen.

Histologische Morphologie

Im Sagittalschnitt trennt der Ohrknorpel Dorsal- und Ventralseite. Die Dorsalseite ist leicht an der entlang dem Ohrknorpel verlaufenden quergestreiften Muskulatur zu identifizieren. Die Ventralseite weist keine quergestreifte Muskulatur auf. An der Dorsalseite findet sich zudem ein ausgeprägtes, histologisch gut darstellbares Terminalhaarkleid. Zahlreiche Talgdrüsenfollikel finden sich an der Ventralseite des Hamsterohres. Dicht aneinandergereiht liegen die Drüsen in geringer Tiefe unter dem schmalen Epidermisband (Abb.1).
Die Talgdrüsen sind für Versuchsanordnungen ausreichend groß und entsprechen morphologisch weitgehend dem menschlichen Talgdrüsenfollikel: Haar- und Talgdrüsenfollikel bilden eine Einheit.

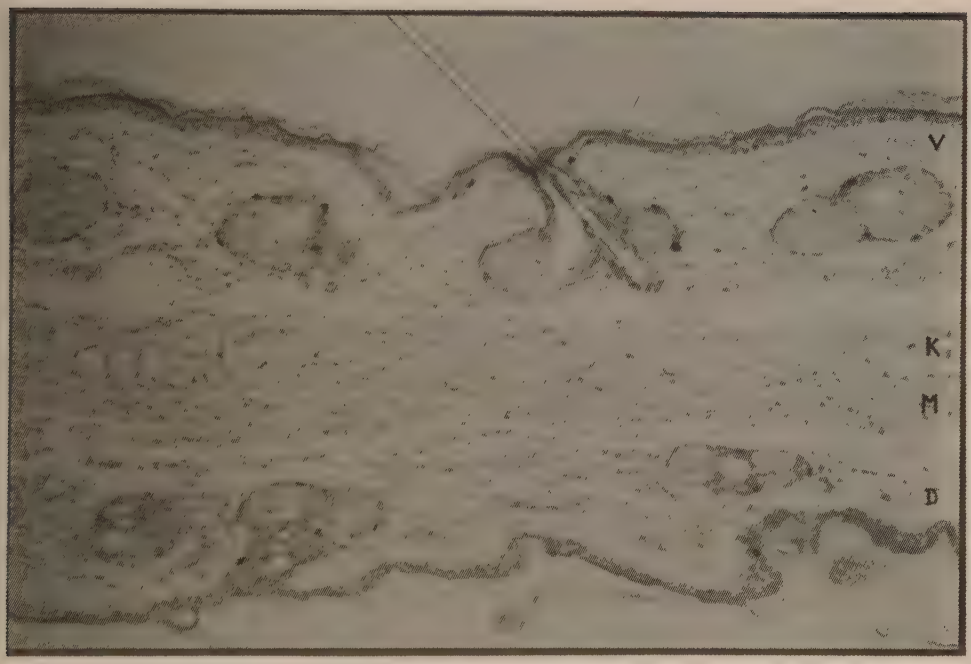

Abb.1. Ohr eines männlichen Syrischen Hamsters.
Sagittalschnitt ^{3}H-TdR, HE x 100
V=Ventralseite, K=Knorpel, M=Muskel, D=Dorsalseite

Die Talgdrüsenfollikel haben ein Infundibulum, einen Talgdrüsengang, meist zwei größere Drüsenläppchen und eine zentral lokalisierte Vellushaareinheit, die unten in die Drüse einmündet (60). Die Talgdrüse ist von einer Basalzellschicht ausgekleidet, über der sechs bis acht Schichten von Talgzellen (Sebozyten) liegen (Abb.2). Aufgrund ihrer Androgensensivität und einer analogen Regenerationszeit entsprechen die Talgdrüsenfollikel des Syrischen Hamsters auch funktionell den Talgdrüsenfollikeln des Menschen (60). Die Größe und der Markierungsindex der Talgdrüsen männlicher und weiblicher Syrischer Hamster sind in Abb.3 angegeben.

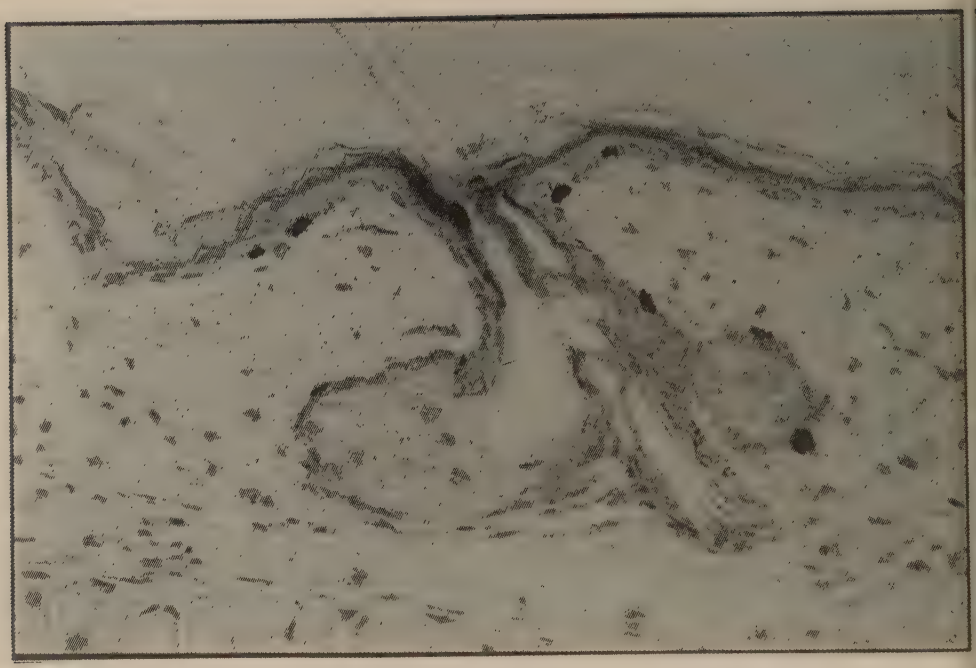

Abb.2. Ohr eines männlichen Syrischen Hamsters. Talgdrüsenfollikel mit Azini, Infundibulum und Haaranlage. ^{3}H-TdR-markierte (45 Minuten) Basalzellen. Sagittalschnitt, HE x 240

	♂		♀
Fläche (mm^2)	0,0175±0,0035 N = 19		0,0073±0,0022 N = 17
		$p \leq 0,01$	
Markierungs-index (%)	19,85±1,2 N = 8		14,30±2,9 N = 6
		$p \leq 0,01$	

Abb.3. Durchschnittswerte von Talgdrüsengröße (mm^2) und Markierungsindex (%) unbehandelter männlicher und weiblicher Syrischer Hamster (60,47). N = Anzahl der Tiere

Versuchstiere

Als Versuchstiere wurden männliche Syrische Hamster (N=50) im zeugungsfähigen Alter eingesetzt. Für den Bestrahlungsversuch mit Ultraviolettlicht wurden Albinohamster anstelle der pigmentierten Hamster ausgewählt. Die Tiere entstammten einer Zucht der Versuchstieranstalt Bäumler, Wolfratshausen. Sie waren bei Versuchsbeginn etwa sechzig Tage alt und wogen zwischen 80 und 100 Gramm. Die Hamster wurden bei konstanter Raumtemperatur von 22 ^{o}C einzeln in 30 x 20 cm großen Käfigen mit Sägemehlunterlage gehalten und mit Altromin^{R} und Wasser ad libitum gefüttert. Beim Ultraviolettlicht- und Epilationsversuch diente die Ventralfläche, beim Vitamin-A-Säure-Versuch die Dorsalseite des linken Ohres als Applikationsregion. Das kontralaterale rechte Ohr blieb zur Kontrolle unbehandelt.

Behandlungsmaterial

Folgende Behandlungsarten wurden gewählt:

Ultraviolettlichtbestrahlung

Der spektrale Bereich des Sonnenlichtes zwischen 180 und 400 nm (10^{-9}m) wird als Ultraviolettlicht bezeichnet. Das Spektrum des sichtbaren Lichtes liegt im Wellenlängenbereich von 400 bis 760 nm. Entsprechend der Wellenlänge und der damit korrelierenden biologischen Wirkung wird das Ultraviolettlicht in drei Fraktionen unterteilt (Unterscheidung nach DIN-Norm 50/31, beziehungsweise CIE Publ. 17 (65):

UV-C	UV-B	UV-A
100 - 280 nm	280 - 315 nm	315 - 400 nm (CIE) 315 - 380 nm (DIN-Norm)

UV-Strahlen unter 297 nm erreichen, von großen Höhen abgesehen normalerweise nicht die Erdoberfläche, da sie in der Erdatmosphäre gestreut und absorbiert werden (39).
Dem UV-B-Licht wird die größte biologische Bedeutung zugesprochen, da die meisten Lichtschäden UV-B-induziert sind.
UV-B- und UV-C-Strahlen und in viel geringerem Maße das UV-A-Licht sind photochemisch wirksam, regen die Melaninneubildung an, setzen Histamin frei und können ein Erythem erzeugen. Der stärkste erythematogene Effekt ist im UV-C-Bereich zwischen 250 und 260 nm, im UV-B-Bereich zwischen 297 und 302 nm zu erzielen (38,74). Der therapeutisch bedeutendste UV-Lichtbereich ist das langwellige UV-A-Spektrum, das man in Verbindung mit sogenannten Lichtsensibilatoren besonders zur Psoriasisbehandlung einsetzt (4). Für sich besitzt UV-A-Licht neben der Eigenschaft der sogenannten Sofortbräunung (42) und der Dauerbräunung (65) vor allem eine bedeutende photobiologische Wirkung: Photoallergische und phototoxische Reaktionen spielen sich im UV-A-Bereich ab. UV-V- und UV-C-Strahlen haben eine stärkere Auswirkung auf die Epidermis als UV-A-Licht, während die UV-A-Wirkung auf die Dermis stärker ist als die des UV-B- und UV-C-Lichtes (67). Als Phänomene der Interaktion zwischen UV-A- und UV-B-Licht sind Photoaugmentation (71,78) und Photoprotektion (22) bekannt.

Infrarotstrahlung verstärkt die Wirkung des UV-Lichtes (32). In der vorliegenden Versuchsanordnung (15) wurden der mittel- und langwellige Anteil des UV-Lichtes gewählt. Ein neu entwickeltes Gerät mit flüssigkeitsgefülltem Lichtleiter (57), das mit einer Quecksilberhöchstdrucklampe (HBO Osram) ausgestattet ist, wurde als Ultraviolettlichtstrahlenquelle verwendet (Abb.4,5).

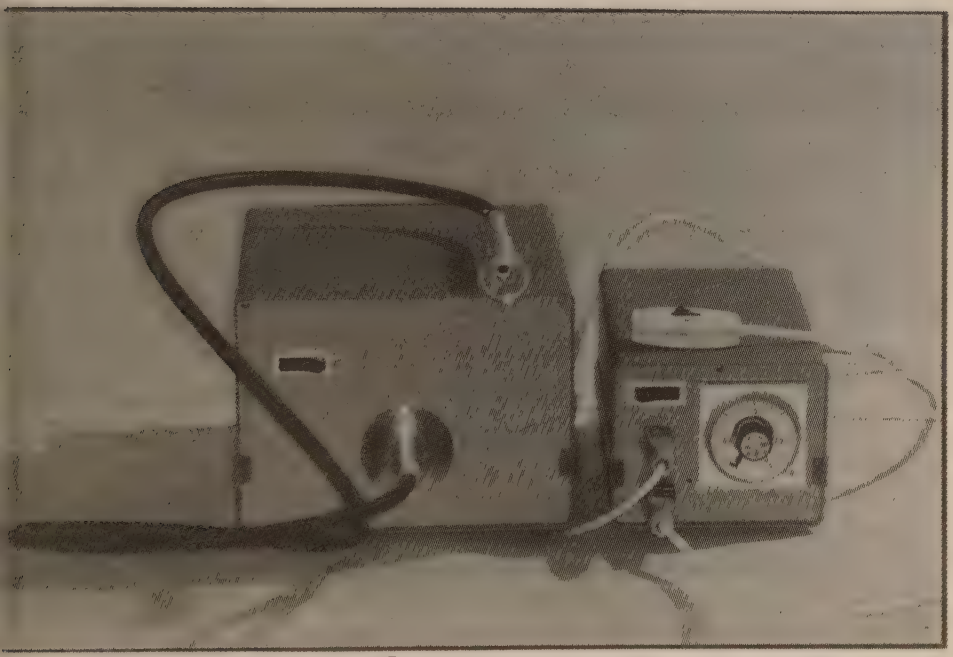

Abb.4. Lichtgerät (Lumatec [R]) mit Lichtleiter und Zeitschaltuhr

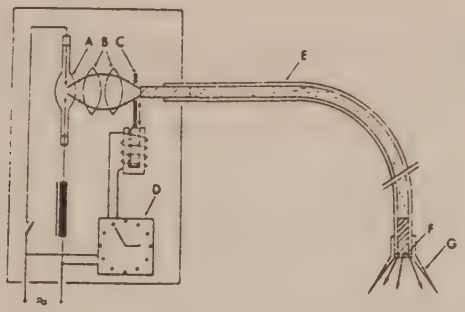

Abb.5. Querschnitt der Lichtapparatur

A Quecksilberhöchstdrucklampe
B Quarzkondensator
C Lichteintrittschlitz
D Zeitschaltuhr
E Lichtleiter
F Filter (WG 345, Schott)
G Konischer Plastikaufsatz

Die spektrale Verteilung des UV-A- und UV-B-emittierenden Lichtleiters ist aus Abb.6 ersichtlich.

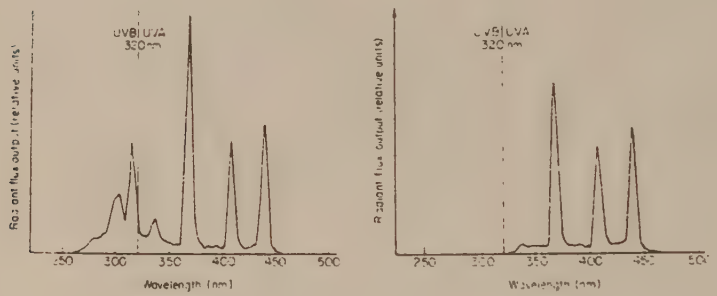

Abb.6 Wellenlänge und Strahlenausgangsleistung der Quecksilberhöchstdrucklampe (Osram HBO 200). Links der vorwiegend UV-A- und UV-B-emittierende Lichtleiter, rechts der UV-A- und sichtbares Licht emittierende Lichtleiter mit Schott-WG 345-Filter (57).

Dosimetrie

Die Leistung des Gerätes wurde mit einem Thermopile und Wattmeter bestimmt (Indicator Model 154 Laser Instrumentation Ltd. England) und in mJ/cm^2 angegeben.

Vitamin-A-Säure (Tretinoin)

Verwendet wurde 0,05prozentige Vitamin-A-Säure (Airol ^{R}-Lösung).

Wachsepilation

Die Epilation wurde mit Elektra Eradicator Wax^R (Elizabeth Arden) vorgenommen.

METHODEN

Versuchsablauf

Physikalisch induzierte Dermatitis durch Ultraviolettlichtbestrahlung

Ziel der Behandlung war eine UV-Lichtausgelöste Dermatitis: Bei einem Tierkollektiv sollte durch Bestrahlung mit der minimalen Erythemdosis eine akute UV-Dermatitis, bei einer anderen Gruppe durch Applikation einer unterschwelligen Erythemdosis (1/2 MED) eine subakute UV-Dermatitis hervorgerufen werden. Die minimale Erythemdosis (MED) ist definiert als die geringste applizierte Lichtdosis, die zur Ausbildung einer gleichmäßigen Rötung mit scharfem Rand führt. Zur Bestimmung der MED sind Wellenlängen zwischen 248 und 302 nm erforderlich (68). Aufgrund eingehender Untersuchungen am Menschen (57,75) liegt die minimale Erythemdosis, abhängig vom Hauttyp (I - VI) zwischen 0,07 und 0,60 J/cm^2.

Akute UV-Dermatitis

Zwölf Albinohamster erhielten an der Ventralseite des linken Ohres Bestrahlungen mit der minimalen Erythemdosis (1 MED). Die in Vorversuchen ermittelte minimale Erythemdosis betrug 5,2 mJ/cm^2. Der Abstand Ohr - Strahlenquelle betrug drei Zentimeter, die Bestrahlungszeit drei Sekunden. Die Gesamtdauer des Versuches bezog sich auf 21 Tage. Die Hamster wurden jeweils zwischen 10.00 und 11.00 Uhr vormittags an fünf aufeinanderfolgenden Tagen mit 1 MED bestrahlt. Die restliche Versuchsdauer blieben die Tiere behandlungsfrei. Die Veränderungen an der Ventralseite der Ohren wurden während des gesamten Versuches makroskopisch beobachtet. Biopsien aus den Hamsterohren wurden nach einer beziehungsweise bis zu fünf Bestrahlungen sofort oder bis zu 17 Tagen nach der UV-Exposition entnommen (Abb.7).

0 1 2 3 4 5 . . . . 10 . . . . 15 . . . . 20 .	Tage
+ + + + +	Bestrahlungen
xxx x x x x x x x x	Biopsien

Abb.7 Zeitablauf des Ultraviolettlichtversuches mit 1 MED.
+ = Bestrahlung mit 1 MED, x = Biopsie

Jedem Tier war 45 Minuten vor der Biopsie tritriummarkiertes Thymidin (^{3}H-TdR) zur Darstellung der DNS-synthetisierenden Zellen injiziert worden (näheres siehe Autoradiographie). Gewebeproben des bestrahlten linken und des kontralateralen unbehandelten rechten Ohres wurden nach 45 Minuten entnommen und sofort in Bouin-Lösung drei Tage lang fixiert. Die Gewebeproben wurden in Paraffinblöcke eingebettet und bei 5 µ Schnittdicke routinemäßig histologisch aufgearbeitet. Nach der für die Autoradiographie notwendigen Behandlung wurden die Serienschnitte anschließend mit Hämatoxylin gegengefärbt. Bestimmt wurden die Proliferationsrate und die Fläche der Talgdrüsen, sowie die Fläche, beziehungsweise die Dicke der interfollikulären lebenden Epidermis (ohne Stratum corneum).

Subakute UV-Dermatitis

Sechs Albinohamster erhielten täglich an 15 aufeinanderfolgenden Tagen auf die Ventralseite des linken Ohres Bestrahlungen mit 1/2 MED.

0 1 2 3 4 5 . . . . 10 . . . . 15 . . 18	Tage
+ + + + + + + + + + + + + + +	Bestrahlungen
x	Biopsien

Abb.8 Zeitablauf des Ultraviolettlichtversuches mit 1/2 MED. + = Bestrahlungen mit 1/2 MED, x = Biopsie

Die Dosis war durch Vorversuche so gewählt worden, daß die bestrahlte Haut auch bei längerer Therapie nicht mit einem akuten Erythem reagierte. Die halbe minimale Erythemdosis (1/2 MED) wurde durch Halbieren der Bestrahlungszeit der minimalen Erythemdosis (1 MED, 3 Sekunden) und beibehaltenem Abstand (3 cm) errechnet. Bei gleichbleibendem Abstand bleibt die bestrahlte Fläche konstant. Beläßt man die Bestrahlungszeit, verringert sich der Abstand Strahlenquelle - Ohr bei der Berechnung der halben minimalen Erythemdosis nach dem quadratischen Abstandsgesetz. Damit verändert sich aber auch das Bestrahlungsfeld. 1/2 MED entspricht einer Dosisleistung von 2,6 mJ/cm^2, der Hälfte von 5,2 mJ/cm^2 (1 MED).
Nach 15 Bestrahlungen blieben die Tiere drei Tage behandlungsfrei, am 18. Tag wurde der Versuch 45 Minuten nach Injektion von ^{3}H-TdR beendet (Abb.8). Das Material wurde in gleicher Weise wie bei der Versuchsserie „akute UV-Dermatitis" aufgearbeitet.

Chemisch induzierte Dermatitis durch lokale Behandlung mit Vitamin-A-Säure (Tretinoin).

Ziel dieses Versuches war die Erzeugung einer Dermatitis durch Vitamin-A-Säure (VAS)-Applikation. Die 0,05prozentige Lösung unterhielt eine ausreichende Reizung der Epidermis, sichtbar an der Intensität des Erythems und am Schuppungsgrad. Neunzehn normal pigmentierten Hamstern wurde ausschließlich auf die Dorsalseite des linken Ohres täglich zur gleichen Zeit ein Tropfen Tretinoin mit einer Pasteurpipette appliziert und gleichmäßig verteilt. Die unbehandelten rechten Ohren dienten als Kontrolle. Ein Hamsterohr wurde vor Versuchsbeginn biopsiert (= Ausgangswert Zeitpunkt Null). Drei Versuchsgruppen zu je sechs Tieren wurden gebildet.

1. Gruppe: Behandlung über 10 Tage, N = 5 + 1 Kontrolle
2. Gruppe: Behandlung über 20 Tage, N = 5 + 1 Kontrolle
3. Gruppe: Behandlung über 30 Tage, N = 5 + 1 Kontrolle

0	10	20	30	Tage
.....				VAS-Applikation
x	x	x	x	Biopsien

Abb.9 Zeitablauf des Versuches mit Vitamin-A-Säure

Die Kontrolltiere wurden isoliert, ihre Ohren blieben unbehandelt. Makroskopische Veränderungen an den Ohren wurden während der gesamten Versuchdauer notiert. Die Biopsien aus den rechten und linken Ohren wurden drei Tage in Bouin-Lösung fixiert, in Paraffin eingebettet und routinemäßig aufgearbeitet (Schnittdicke 5 µ), die Serienschnitte mit Hämatoxylin und Eosin gefärbt. Bestimmt wurden die Talgdrüsenflächen und die Dicke der interfollikulären Epidermis (ohne Stratum corneum). Auf eine autoradiographische Untersuchung mit ^{3}H-Thymidin wurde beim Vitamin-A-Säure-Versuch angesichts der eingehenden Literaturmitteilungen (5-14,30,48,50,51,55) verzichtet.

Mechanische Reizung durch Wachsepilation
Induktion eines künstlich synchronisierten Haarzyklus

Eine Synchronisation des Haarwachstums ist durch Epilation induzierbar (3,8,9). Einerseits bewirkt die Epilation von Telogen- beziehungsweise Kolbenhaaren durch Verkürzung der Telogen- und Kolbenhaarphase eine Verschiebung des Haarwachstums (2,6,7,29), andererseits vollenden nach Epilation von Anagenhaaren die traumatisierten Follikel trotz der anfänglichen erholungsbedingten Verzögerung ihr Wachstum (16). Die physiologische Telogenphase wird anschließend gleichsam übersprungen, ein neuer Haarzyklus beginnt. Nach der Epilation von Kolben- wie von Anagenhaaren treten somit sämtliche Haarfollikel in ein Stadium proliferativer Aktivität ein, in die Anagenphase eines synchronen Haarzyklus.
Die erhöhte Mitosetätigkeit in der Basalzellschicht der Epidermis, der äußeren Wurzelscheide und der peripheren Talgdrüsenzellen in der frühen Anagenphase eines normalen Haarwachstumszyklus führt zu Epidermisverdickung, Follikel- und Talgdrüsenvergrößerung (9), die verminderte Mitoseaktivität in den folgenden Entwicklungsstadien zu Epidermisverschmälerung, Follikel- und Talgdrüsenverkleinerung (9,41). Im Gegensatz zur Telogenphase zeigt das Anagenhaar, spontan im Haarzyklus wie auch künstlich durch Epilation induziert einen markanten Anstieg von ^{3}H-Uridin in den Haarkeimzellen (70). Die Mitoseaktivität ist dabei nicht auf den Haarkeim beschränkt, sondern sie betrifft auch die Epidermis und die peripheren Talgdrüsenzellen (7,76). Das Auftreten eines Ruhestadiums nach Epilation von Anagenhaaren wird nicht angenommen (76).
Die am Meerschweinchen erprobte Wachsepilation (79) bewährte sich von der Einfachheit der Methode abgesehen aufgrund der sauberen breitflächigen Entfernung der Haare.
Pigmentierte Hamster (N = 17) waren die Versuchstiere. Die Ventralseite der linken Ohren wurde zu Versuchsbeginn und vollständigkeitshalber zwei Tage danach mit Wachs epiliert. Das verflüs-

sigte etwa 30 °C warme Wachs wird dabei mit einem Spatel der Ventralseite der zu epilierenden Ohren aufgebracht. Nach dem Erstarren lassen sich Wachs und Haare durch einen leichten Zug mühelos entfernen.
Bei dem über 50 Tage laufenden Versuch erfolgten Biopsien in Abständen von einem Tag und und vier Tagen (Abb.10).

0	10	20	30	40	50	Tage
+ +						Epilation
x x x x	x x x	x x x	x x	x x	x x x	Biopsien

Abb.10 Zeitablauf des Epilationsversuches
+ = Epilation, x = Biopsie

Die Gewebeproben aus beiden Ohren wurden 45 Minuten nach der Injektion von tritiummarkiertem Thymidin (^{3}H-TdR) entnommen und aufgearbeitet (siehe „Akute UV-Dermatitis").
Die Flächen und die Proliferationsrate der Talgdrüsen wurden ermittelt, die Epidermisdicke aufgrund des unauffälligen histologischen Befundes nicht mitbestimmt.

Funktionelle Meßdaten

Proliferationsrate

Autoradiographie

Zur radioaktiven Markierung wurde tritiummarkiertes Thymidin (^{3}H-TdR) gewählt, spezifische Aktivität 6,7 Ci/mM Amersham in physiologischer Kochsalzlösung. 0,1 ml ^{3}H-TdR (= 10 µCi) wurden 45 Minuten vor der Biopsie intradermal an der Ventralseite der Hamsterohren injiziert. ^{3}H-TdR markiert alle Zellen, die sich in der DNS-Synthese (Anreicherungsphase) befinden, so auch die Basalzellen der Talgdrüse. Der Markierungsindex entspricht der Proliferationsrate der Sebozyten (Talgzellen). Die autoradiographische Aufarbeitung erfolgte nach der ausführlich beschriebenen Technik der Dippingmethode (1,58,66). Die Präparate wurden mit Hämatoxylin gegengefärbt und in Kaiser's Glyceringelatine eingebettet.

Markierungsindex

Bei 400facher Vergößerung wurden alle Basalzellen der einzelnen Talgdrüsen ausgezählt. Die durch sechs oder mehr Silberkörner markierten Basalzellen wurden gesondert gezählt und zu den Gesamtbasalzellen in Verhältnis gesetzt. Die berechnete Größe - in Prozent ausgedrückt - wird als Markierungsindex (MI in Prozent) bezeichnet.

$$\frac{\text{Anzahl der markierten Basalzellen}}{\text{Anzahl der gesamten Basalzellen}} \times 100 = \text{MI in Prozent}$$

Der durchschnittliche Markierungsindex unbehandelter männlicher Syrischer Hamster liegt bei 19,85 $\pm$ 1,2 %, der unbehandelter weiblicher Hamster mit 14,3 $\pm$ 2,9 % signifikant niedriger (47,60). Die unspezifische autoradiographische Hintergrundmarkierung mit ein bis fünf Silberkörnern pro Zelle wird als „background" bezeichnet. Präparate mit übermäßigem „background" oder zu schwacher autoradiographischer Markierung wurden verworfen. Jeder vierte Serienschnitt wurde ausgewertet. Der Markierungsindex wurde nur

bei Talgdrüsen bestimmt, die eine Beziehung zum Talgdrüsenausführungsgang erkennen ließen und die nicht tangential angeschnitten waren (37). Je Biopsie wurden die Basalzellen von 20 Talgdrüsen ausgezählt.

Talgdrüsengröße und Epidermisdicke

Beide Größen wurden histoplanimetrisch bestimmt: Die Flächen sagittal geschnittener Talgdrüsen beziehungsweise interfollikulärer Epidermisabschnitte wurden mit Hilfe einer Zeichenbrücke (Zeiss, Oberkochen) vom mikroskopischen Präparat durch Tageslichtprojektion auf Schreibpapier übertragen. Die Umrißlinie der Talgdrüsenfläche bildete die Basalmembran. Die Epidermisflächen wurden interfollikulär (ausreichender Abstand zu benachbarten Follikeln) und ohne Stratum corneum auf eine Länge von 0,1 mm gezeichnet. Als Umrißlinien dienten die Basalmembran und die Grenze von Stratum granulosum und Stratum corneum. Die Teilung der Epidermisflächen durch die Länge von 0,1 mm ergab die durchschnittliche Epidermisdicke. Pro Ohr wurden die Flächen von 20 Talgdrüsen und zwölf Epidermisstücken mit einem Planimeter (Ott, Kempten) vermessen. Der Fehler dieser Methode liegt bei weniger als drei Prozent (49,52). Durch Überzeichnen eines geeichten Mikroskopischen Maßstabes (Mikrometer Leitz, Wetzlar) läßt sich der Vergrößerungsmaßstab errechnen, der bei 1 : 830 lag. Die Ergebnisse der Talgdrüsen- und Epidermisflächen wurden entsprechend ihrer Vergrößerung umgerechnet und in mm^2 beziehungsweise in mm angegeben.

Statistische Auswertung

Sämtliche Daten wurden auf Lochkarten (etwa 1000 Stück) übertragen und folgende statistischen Tests oder Berechnungen über eine Rechenanlage durchgeführt: Mittelwerte mit Standardabweichung, Student's-t-Test und Varianzanalyse. Die Signifikanz der Ergebnisse wurde entsprechend ihrem Prozentniveau angegeben (zum Beispiel $p \leq 5\ \%$). Alle Werte wurden vom Rechner geplottet.

ERGEBNISSE

Kontrollen (nicht behandelter Hamsterohren)

Die Epidermis verläuft nur von den Ausführungsgängen der Haartalgdrüsenfollikel unterbrochen bandförmig ohne Papillomatose. In der Epidermis sind die einschichtige Basalzellschicht und ihre ^{3}H-TdR markierten Zellen gut auszumachen. Zwei bis drei Zellagen umfaßt das Stratum spinosum, das deutlich gegen das Stratum granulosum abzugrenzen ist. Das Stratum corneum ist mehrschichtig (2-3) und meist artefiziell von der lebenden Epidermis getrennt. Haarwurzel und basaler Talgdrüsenpol reichen im Korium bis in die Nähe des hyalinen Ohrknorpels, eingebettet in lockeres Bindegewebe (Abb.11).

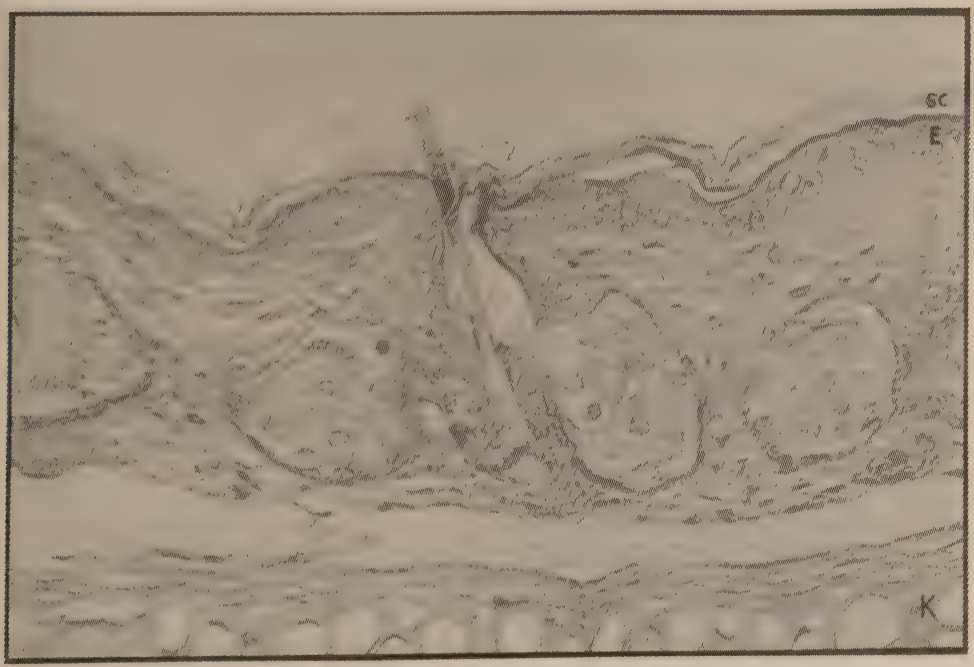

Abb.11. Unbehandelte Ventralseite eines Syrischen Hamsterohres. Mehrere Talgdrüsenazini, Haaranlage, Sagittalschnitt, HE x 240 SC=Stratum corneum, E=Epidermis, K=Knorpel

Talgdrüsengröße (Talgdrüsenflächen) unbehandelter Hamster

Zur Bestimmung der normalen Talgdrüsengröße wurden alle unbehandelten Talgdrüsen (N=580) der ventralen Ohrregion herangezogen. Die normale unbehandelte Talgdrüse der Ventralseite mißt 0,014 $mm^2 \pm$ 0,006 Standardabweichung und ist damit signifikant größer ($p \leq 0{,}1$ %) als die normale unbehandelte Talgdrüse der dorsalen Ohrseite mit 0,008 $mm^2 \pm$ 0,003.
Die Talgdrüsenflächen der unbehandelten kontralateralen Ohren der mit Vitamin-A-Säure behandelten Tiere blieben bei der Berechnung der durchschnittlichen Talgdrüsengröße unberücksichtigt, da sie sich aufgrund von Schmiereffekten verkleinert hatten (Ergebnisse Vitamin-A-Säure). Der Unterschied zu den Talgdrüsen der völlig unbehandelten Kontrolltiere war signifikant ($p \leq 0{,}1$ %).

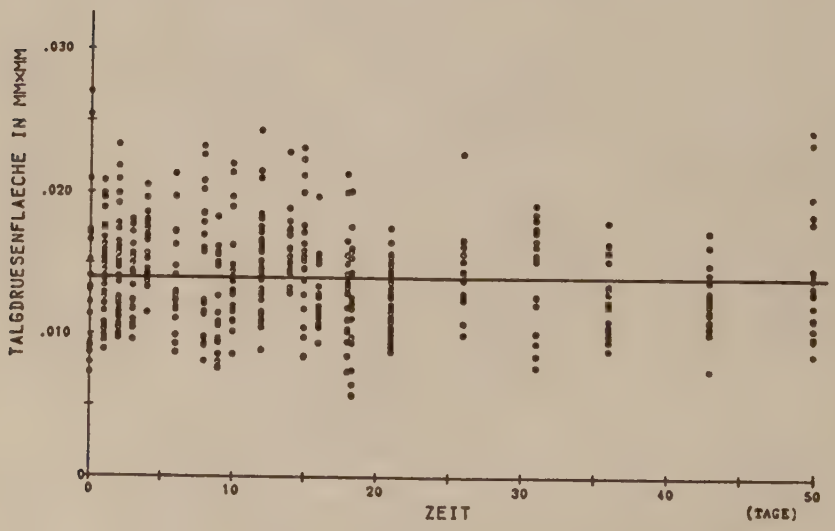

Abb.12 Talgdrüsenflächen (mm^2, N=580) unbehandelter Ohren (Ventralseite) des Syrischen Hamsters (Plot)
= Mittelwert

Das 95-Prozent-Intervall aller unbehandelten Talgdrüsen der ventralen Ohrseite (N=580) reicht von 0,014 bis 0,015 mm^2. Durch die Varianzanalyse konnte bei der Größe der ventralen Talgdrüsen die Unabhängigkeit von Zeit und Behandlungsart festgestellt werden.

Proliferationsrate (Markierungsindex) der Talgdrüsen

Der durchschnittliche Markierungsindex einer Talgdrüse (errechnet aus 340 Drüsen) liegt bei 16,9 % $\pm$ 2,5 Standardabweichung. Im Bereich zwischen 16,64 und 17,18 % liegen 95 Prozent aller Werte. Die Varianzanalyse ergab eine Behandlungs- und Zeitunabhängigkeit.

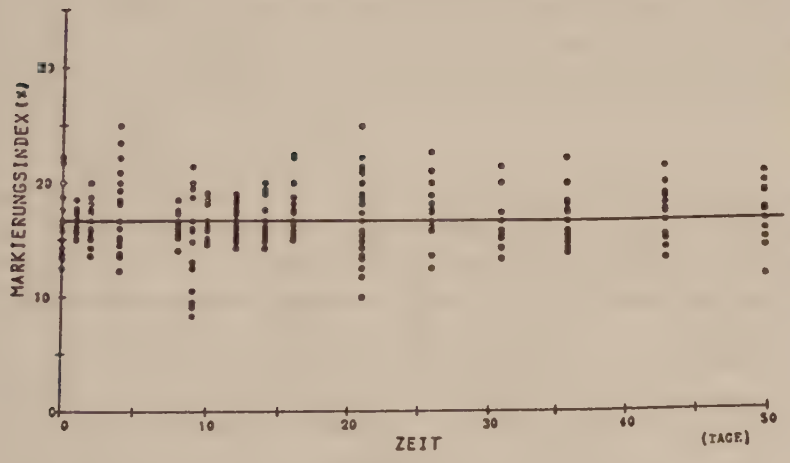

Abb.13 Markierungsindex (%) unbehandelter Talgdrüsen (N=340) des ventralen Syrischen Hamsterohres (Plot)
- = Mittelwert.

Epidermisdicke unbehandelter Hamsterohren

Wie bei den Talgdrüsenflächen zeigten sich auch bei der Epidermisdicke der unbehandelten Ohren im Vitamin-A-Säure-Versuch signifikante Unterschiede gegenüber den Kontrolltieren. Die Varianzanalyse ergab eine signifikante Abhängigkeit von der Behandlungsart ($p \leq 0{,}1$ %) und von der Behandlungsdauer ($p \leq 2{,}7$ %). Auf dieses Phänomen wird später eingegangen (Ergebnisse Vitamin-A-Säure). Die durchschnittliche Epidermisdicke wurde anhand der unbehandelten kontralateralen Ohren und der nicht behandelten Kontrolltiere im Vitamin-A-Säure-Versuch ermittelt. Bei 252 vermessenen Epidermisabschnitten beträgt die durchschnittliche Epidermisdicke 0,017 mm $\pm$ 0,005 Standardabweichung. 95 Prozent der Werte liegen in dem Bereich zwischen 0,016 und 0,018 mm.

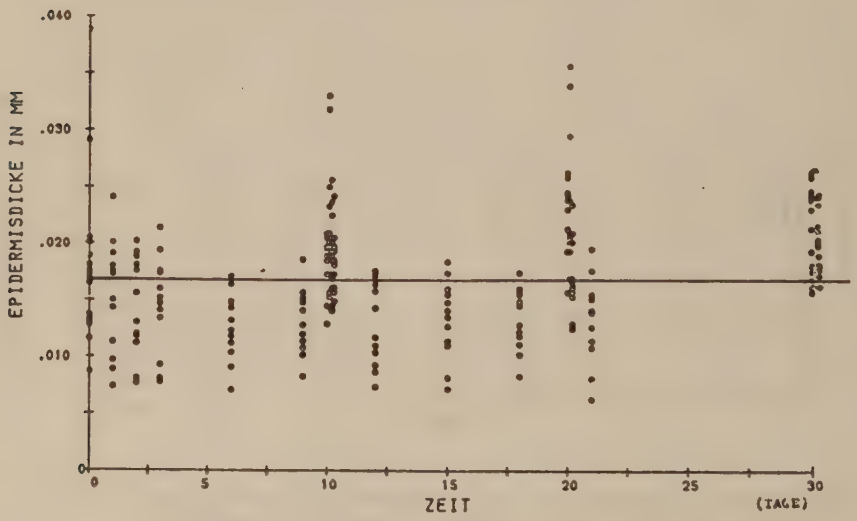

Abb.14 Epidermisdicke (mm) interfollikulärer Epidermisabschnitte (N=252) des unbehandelten Syrischen Hamsterohres. (Plot)
- = Mittelwert

Physikalisch induzierte Dermatitis (UV-Licht)

Akute Ultraviolettlicht-Dermatitis

Makroskopischer Befund

Nach einem Tag entwickelte sich in dem bestrahlten Hautareal ein eleviertes Erythem. Während der Dauer der Ultraviolettlichtbestrahlung nahm die Dermatitis solaris an Intensität zu. Schwellung, Ödem und vereinzelte blasige Abhebungen mit Abheilung unter Krustenbildung fielen im Bestrahlungsfeld auf. Nur die wenigen Hamster mit Verbrennungen II. Grades (Blasenbildung) wirkten in der akuten Phase in ihrem Allgemeinbefinden beeinträchtigt. Die UV-Dermatitis blaßte nach Bestrahlungsende ab und war aufgrund der einsetzenden Schuppung nicht mehr beurteilbar. Die reaktive Schuppungsphase entwickelte sich am vierten Tag und dauerte sechs Tage. Während der Bestrahlung fielen die meisten Haare aus. Bei Versuchsende waren sie knapp über die Hautoberfläche nachgewachsen.

Histopathologie

Im Korium finden sich bereits nach zwölf Stunden weitgestellte Gefäße, granulo- und lymphozytäre Extravasate und nach 24 Stunden ein deutliches, vor allem subepidermal gelegenes Ödem. Die Entzündungszeichen nehmen übereinstimmend mit dem makroskopischen Bild bis zum fünften Tag zu. Unter dem Schutz des sich verbreiternden Stratum corneum (Lichtschwiele (44) und nach dem Ausbleiben des physikalischen Reizes verliert sich die reaktive Entzündung. Das subepidermale Ödem ist zwei Tage nach Bestrahlungsende wieder resorbiert, die hyperämische Gefäßreaktion nach zwei weiteren Tagen abgeklungen. Geringe leukozytäre Extravasate sieht man nach zwölf Versuchstagen. Nach achtzehn Tagen finden sich keine Entzündungszeichen mehr. Als Zeichen der durchlaufenen Entzündung erkennt man im Korium eine verstärkte Fibroblastenaktivität. Die Proliferation des Bindegewebes ist gut an der vermehrten ^{3}H-TdR-Markierung der korialen Zellen (Fibroblasten) erkennbar. Die gesamte Epidermis (auch das Epithel der Talgdrüseninfundibula) proliferiert in Korrelation zur Entzündung ausgesprochen stark. Die

^{3}H-TdR-markierten Zellen der Basalmembran sind gegenüber den Kontrollen deutlich vermehrt. Das normalerweise zwei- bis dreischichtige Stratum spinosum wächst auf ein Maximum von zehn Zellagen an (Akanthose ohne Papillomatose). Auf den ultraviolettlichtgesetzten zellulären Schaden weisen die vakuolisierten Zellen mit pyknotischen Kernen hin. Bei Versuchsende umfaßt das Stratum spinosum noch drei bis vier Zellagen.
Auch das Stratum granulosum reagiert mit einer starken Verbreiterung (Hypergranulose). Es dehnt sich zudem als Zeichen des erheblichen Wachstumsschubes zwischen dem fünften und neunten Tag über die Talgdrüseninfundibula bis in die Basalzellschicht der Talgdrüsenazine aus. Nach dem neunten Tag ist das Stratum granulosum wieder auf die Epidermis beschränkt.

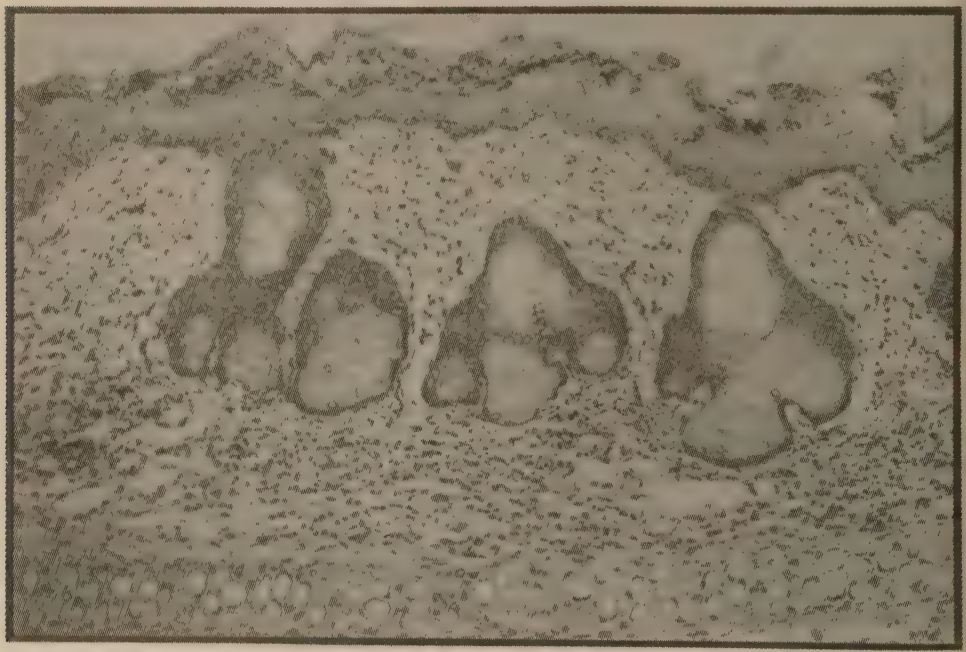

Abb.15. Syrisches Hamsterohr. Dreimalige UV-Bestrahlung mit je 1 MED an drei Tagen. Biopsie am vierten Tag. Der Beginn der Dedifferenzierung der Talgdrüsenzellen ist erkennbar. Akanthose und Parakeratose. Entzündliche Infiltration des Korium. HE x 180

Die Hypertrophie der Epidermis führt zu einer ausgedehnten Hyperkeratose (bis zu fünfzehn Hornzellagen). Nach anfänglicher Parakeratose beherrscht eine orthohyperkeratotische Hornschicht das Bild des Stratum corneum.
Die Talgdrüsen sind um den ersten und zweiten Tag vergrößert. Die Proliferationsrate ist zu diesem Zeitpunkt stark erhöht. Anschließend reduzieren sich Talgdrüsengröße (bis zum zwölften Tag) und Proliferationsrate (bis zum neunten Tag) auf ein Minimum. Mit der Verkleinerung der Talgdrüsen und dem Proliferationsrückgang fällt am dritten Tag eine zunehmende Bildung von nicht differenzierten Talgdrüsenzellen auf, die die Lipidzellen ersetzen (Abb.15).

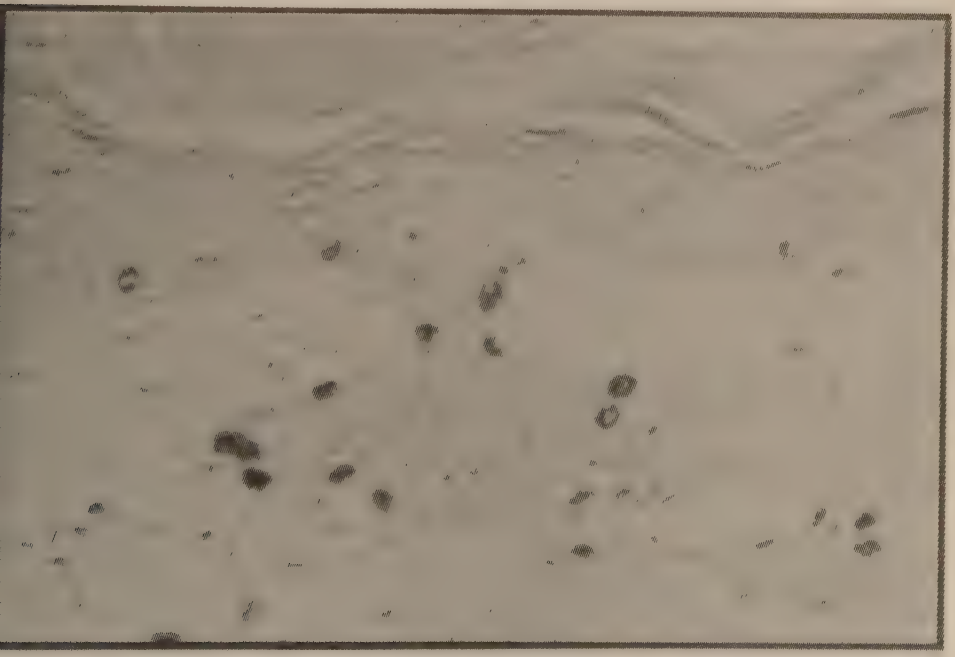

Abb.16. Talgdrüse nach fünfmaliger UV-Bestrahlung mit je 1 MED an fünf Tagen. Biopsie am neunten Tag. Die Lipidzellen sind durch Keratinozyten ersetzt. Deutliche Verkleinerung der Drüse. ^{3}H-TdR, Hämatoxylin x 270

Die hochdifferenzierten Sebozyten werden auf die Stufe keratinbildender Epidermiszellen rückdifferenziert. Diese dedifferenzierten Zellen sind zellmorphologisch nicht von den Epidermiszellen zu unterscheiden, von denen sie embryogenetisch auch abstammen. Unter dem anhaltenden Entzündungsreiz verschiebt sich das Verhältnis differenzierter zu dedifferenzierten Talgdrüsenzellen immer mehr zugunsten der dedifferenzierten Zellen, so daß letzlich sämtliche Lipidzellen der Talgdrüsen durch dedifferenzierte Zellen ersetzt sind (Abb.16). In diesem Stadium sind die Talgdrüsen erheblich verkleinert (0,004 gegenüber 0,014 mm^2). Sie haben sich zum Teil zusammen mit der am unteren Zellpol haftenden Haarknospe in das obere Korium verlagert (Abb.17).

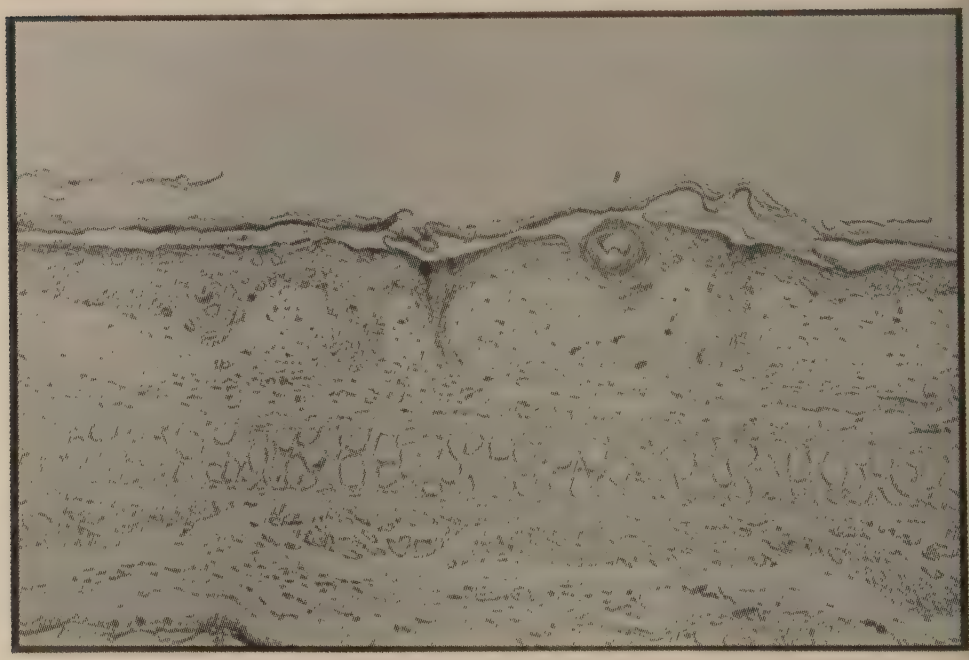

Abb.17. Albinohamsterohr. Fünfmalige Applikation von je 1 MED an fünf Tagen. Biopsie am neunten Tag. Die Talgdrüsen bilden dedifferenzierte Zellen und wirken wie Epidermisknospen. Akanthose und Hyperkeratose der Epidermis.
^{3}H-TdR, Hämatoxylin x 130

Durch die Zellmorphologie, die geringe Ausdehnung und die enge nachbarschaftliche Lage zur Epidermis wirken die Talgdrüsen wie Epidermisknospen, da das normale Follikelepithel schon strukturell dem der interfollikulären Epidermis ähnelt (56).
Die Talgdrüseninfundibula verbreitern sich durch die starke Zellproliferation. Vom fünften bis zum zwölften Versuchstag unterliegen die Zellen des Infundibulum einem solchen Wachstumsschub, so daß das sonst vorhandene Lumen im Infundibulumabschnitt völlig verschwindet (Abb.16,17). Es ist dicht mit Zellen vollgepfropft. Die Talgdrüsen stellen sich als solide Gebilde dar. Durch den Wachstumsdruck der nachfolgenden Zellen werden die Infundibulumzellen so rasch an die Epidermisoberfläche befördert, daß sie nicht mehr im Infundibulum verhornen. Der Verhornungsprozeß spielt sich erst an der Epidermisoberfläche ab. Ab dem zwölften Tag sistiert die Proliferation der Infundibulumzellen deutlich. Jetzt kann die Verhornung im Infundibulum stattfinden. Zu viele Hornzellen werden gebildet. Sie werden nicht rasch genug durch das Follikelostium abgestoßen. Es kommt zu einer Retention von Hornzellen (46). Histologisch erscheinen jetzt in den Follikelinfundibula und Follikelostien größere komedonenartige Ansammlungen von geschichtetem keratotischen Material (Abb.18).
Mit dem Abblassen der ultraviolettlichtbedingten Entzündung und dem Rückgang der Akanthose und Hyperkeratose der Epidermis beginnen die Talgdrüsen wieder mit der Produktion von ausdifferenzierten Sebozyten. Zugleich dehnt sich die Drüse wieder tiefer in das Korium aus (Abb.18). Nach und nach erhält die Talgdrüse wieder ihr ursprüngliches Aussehen. Die ultraviolettlichtbestrahlten Talgdrüsen können dann morphologisch nicht mehr von den unbehandelten Drüsen unterschieden werden.
Die starke ultraviolettlichtbedingte Entzündung führt bei den Haarfollikeln in den ersten Tagen zu erheblicher Schädigung mit einem Verlust der meisten Haarschäfte. Mit einer zwei- bis dreitägigen Latenz nach der letzten UV-Bestrahlung lassen die ^{3}H-TdR-markierten Haarmatrixzellen eine zunehmende Wachstumsaktivität erkennen. Die Haarpapillen wandern mit den zugehörigen, sich dedif-

ferenzierenden Talgdrüsen in Richtung Epidermis. Um den neunten Tag liegen sie im oberen Korium, als Haarknospen am unteren Pol der völlig dedifferenzierten Talgdrüsen erkennbar. Die Haartalgdrüseneinheit dringt mit der wieder eintretenden Differenzierung der Talgdrüsenzellen tiefer ins Korium. Dort proliferieren die Haarmatrixzellen, dem normalen Wachstumszyklus folgend, bis die Haarpapille im Katagenstadium der Epidermisoberfläche entgegenstrebt. Sämtliche ultravioletttlichtbedingten Veränderungen sind reversibel (33,34).

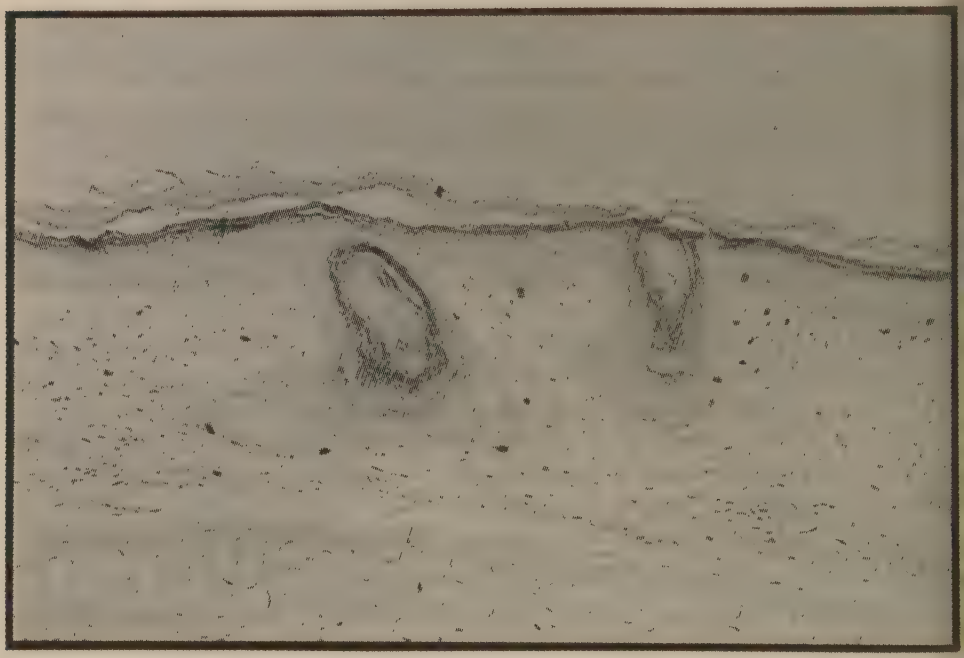

Abb.18. Syrisches Hamsterohr. Fünfmalige UV-Bestrahlung mit jeweils 1 MED. Biopsie am 15. Tag. Wiederausdifferenzierung der Talgdrüsenzellen. Komedonenartige geschichtete Hornzellansammlungen in den verbreiterten Infundibula. ^{3}H-TdR, Hämatoxylin x 200

Talgdrüsengröße

Die Talgdrüsen sind um den ersten und zweiten Tag gering vergrößert (0,016 gegenüber 0,014 mm^2). Die Drüsengröße bleibt dann bis zum sechsten Tag konstant. Unter der fortschreitenden Dedifferenzierung ihrer Zellen messen die Talgdrüsen am neunten Tag mit 0,005 mm^2 $\pm$ 0,001 (95-Prozent-Intervall: 0,004 bis 0,005 mm^2) weniger als die Hälfte, am zwölften Tag mit 0,004 mm^2 $\pm$ 0,001 (95-Prozent-Intervall: 0,003 bis 0,005 mm^2) ungefähr ein Drittel ihrer ursprünglichen Größe (Signifikanz $p \leq 0{,}1$ %). Mit der Bildung von differenzierten Lipidzellen vergrößern sich die Talgdrüsen wieder, erreichen aber bis zum 21. Tag mit 0,006 mm^2 nur knapp die Hälfte ihrer ursprünglichen Größe.

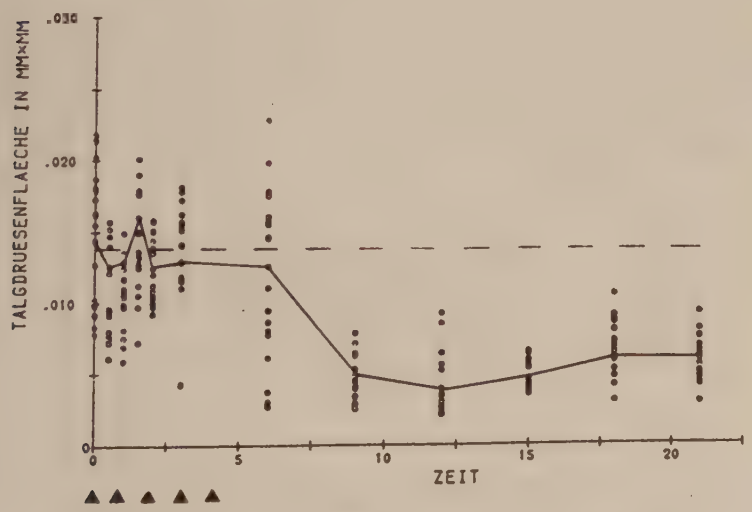

Abb.19 Talgdrüsenflächen (mm^2) UV-Licht-exponierter Albinohamsterohren. Fünfmalige Bestrahlung (▲) mit jeweils 1 MED (Plot) - = Mittelwerte, -- = Kontrollen

Markierungsindex

Der Markierungsindex steigt vom ersten Tag bis zu einem Maximum am dritten Tag auf 35,4 % ± 8,5 (95-Prozent-Intervall: 31,4 bis 39,4 %) signifikant ($p \leq 0,1$ %) an. Nach Bestrahlungsende am fünften Tag sinkt die Mitoserate, um am neunten Tag auf ein Minimum von 10,3 % ± 3,5 (95-Prozent-Intervall: 8,7 bis 12 %) zu fallen ($p \leq 0,1$ %). Bis zum Versuchsende steigt die Proliferationsrate. Am zwölften Tag (sieben Tage nach Bestrahlung) werden Normalwerte erreicht. Am achtzehnten und neunzehnten Tag liegt der Markierungsindex mit Werten von 21,6 % und 21,5 % (95-Prozent-Intervall: 19,5 bis 23,7 % beziehungsweise 19,7 bis 23,2 %) signifikant über den Kontrollen ($p \leq 2,5$ %).

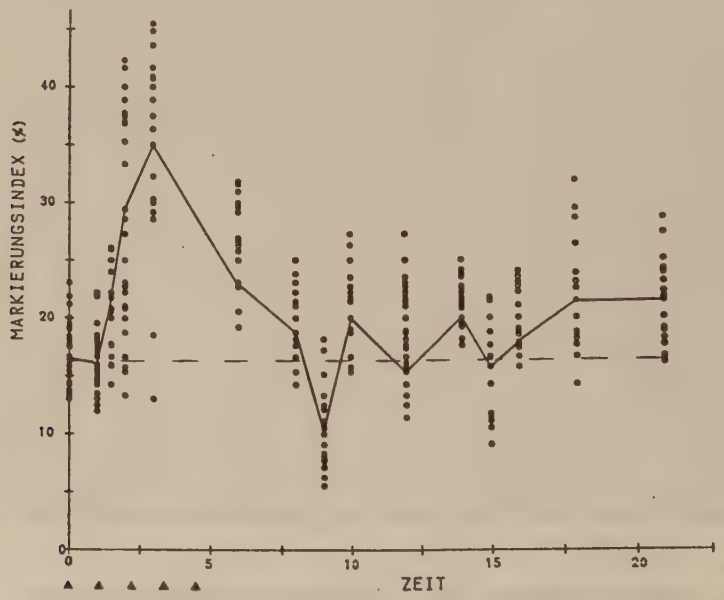

Abb.20 Markierungsindex (%) der Ohrtalgdrüsen UV-Licht exponierter Albinohamster. Fünfmalige Bestrahlung (▲) mit jeweils 1 MED (Plot) - = Mittelwerte, -- = Kontrollen

Epidermisdicke

Unter der Bestrahlung verdickt sich die Epidermis von anfänglich 0,014 mm ± 0,002 langsam auf 0,019 mm ± 0,006 am zweiten Tag und sprunghaft auf 0,041 mm ± 0,013 am dritten Tag ($p \leq 0{,}1$ %). Die Epidermis reagiert auf die Bestrahlung mit einer Verbreiterung, die am neunten und zwölften Tag mit 0,073 mm ± 0,03 das Fünffache des Ausgangswertes erreicht, ohne daß die Hornschicht zunächst mitbetroffen ist. Anschließend geht die Epidermisdicke relativ rasch zurück zugunsten einer ausgedehnten Hyperkeratose, die die makroskopische Schuppung widerspiegelt. 16 Tage nach der letzten Bestrahlung liegen die Werte der bestrahlten Tiere mit 0,023 mm ± 0,004 Epidermisdicke noch gering über denen der Kontrollen ($p \leq 5$ %).

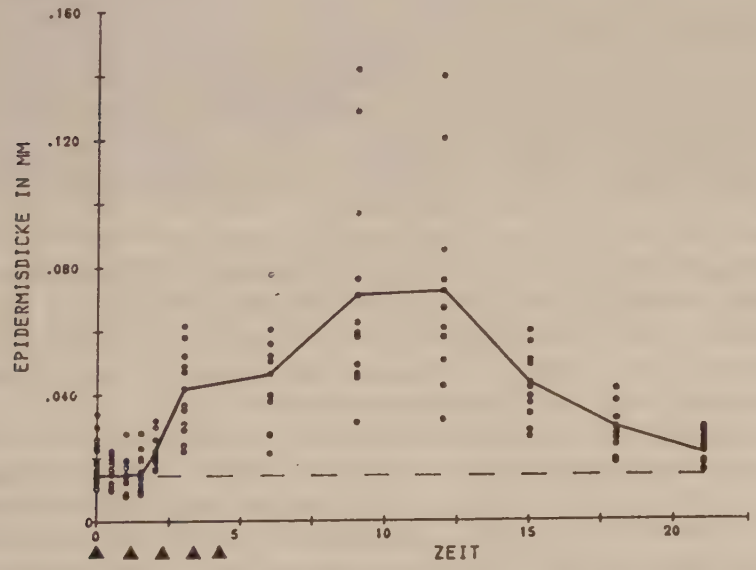

Abb.21 Epidermisdicke (mm) des ventralen Ohres von UV-Licht exponierten Albinohamstern. Fünf Bestrahlungen (▲) mit 1 MED. - = Mittelwerte, -- = Kontrollen

Subakute Ultraviolettlicht-Dermatitis

Makroskopischer Befund

Durch die subakute Erythemdosis (1/2 MED) zeigten die bestrahlten Areale der Hamsterohren selbst bei längerer Versuchsdauer nur ein geringes Erythem. Eine nässende oder bullöse Dermatitis wie bei dem Ultraviolettlichtversuch mit der minimalen Erythemdosis (1 MED) trat hier nicht auf. Der wesentlich geringere Entzündungsgrad ist auch daran ablesbar, daß sich zwar Schuppen, jedoch nie Schuppenkrusten bildeten. Auf den bestrahlten Feldern fiel erstmalig am fünften Tag eine mäßige Schuppung auf, die während der ganzen Versuchsdauer bestehen blieb. Im Haarbild zeigten sich keine Auffälligkeiten.

Mikroskopischer Befund

Histologisch bietet sich nach fünfzehn Bestrahlungen mit der halben minimalen Erythemdosis und einer anschließenden Behandlungspause folgendes Bild (Abb.22):
Im Korium liegen nur wenige Granulo- und Lymphozyten um die normalkalibrigen Gefäße. Das Bindegewebe ist durch die Vermehrung seiner Zellelemente (ohne Ödem) deutlich verbreitert. Die Autoradiographie deckt eine erhöhte Proliferationsaktivität der Fibroblasten im Korium und der epidermalen Basalzellschicht auf. Die Epidermis ist auf vier bis fünf Zellagen verdickt (Akanthose). Die Körnerschicht bleibt unverändert. Bis zu zehn Zellagen weist das Stratum corneum auf (Orthohyperkeratose).
Die Infundibula der Talgdrüsen sind stark verbreitert und zum Teil mit keratotischen Hornpfröpfen ausgefüllt (Abb.23). Manche Talgdrüsen sind mäßig dedifferenziert. Unter dem geringen Entzündungsreiz sind die Haarschäfte erhalten geblieben. Im Verhältnis zu den Kontrollen wurden bei der subakuten Dermatitis nach UV-Bestrahlung vermehrt ^{3}H-TdR-markierte Zellen in der Haarmatrix gezählt.

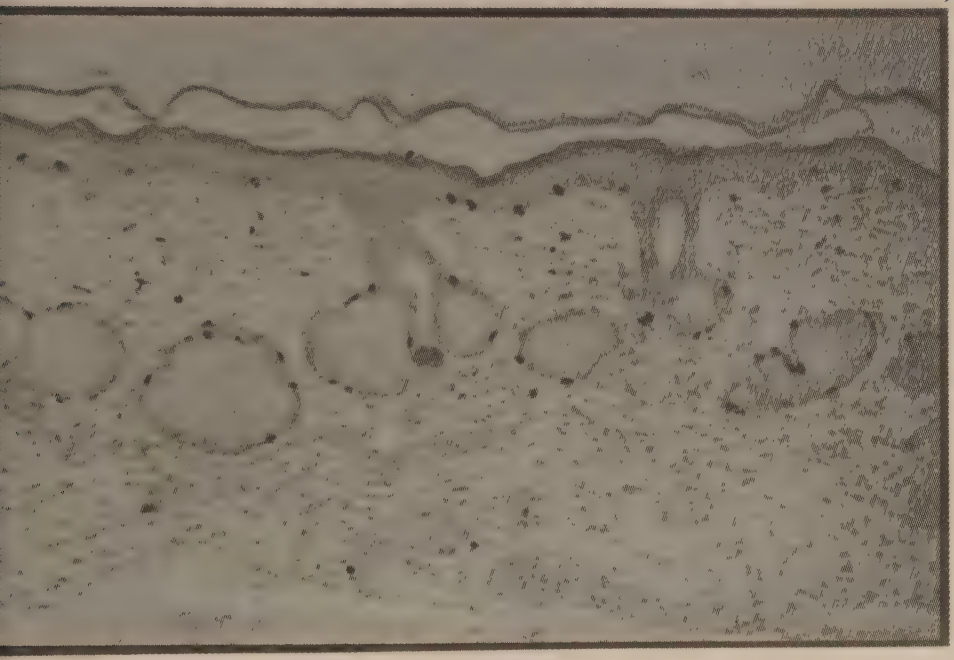

Abb.22. Albinohamsterohr. Subakute Dermatitis nach UV-Bestrahlung mit jeweils 1/2 MED über fünfzehn Tage. Akanthose, erhöhte Proliferation der Basalzellschicht der Epidermis, der Talgdrüsenazini und im Korium (Fibroblasten). ^{3}H-TdR, HE x 130

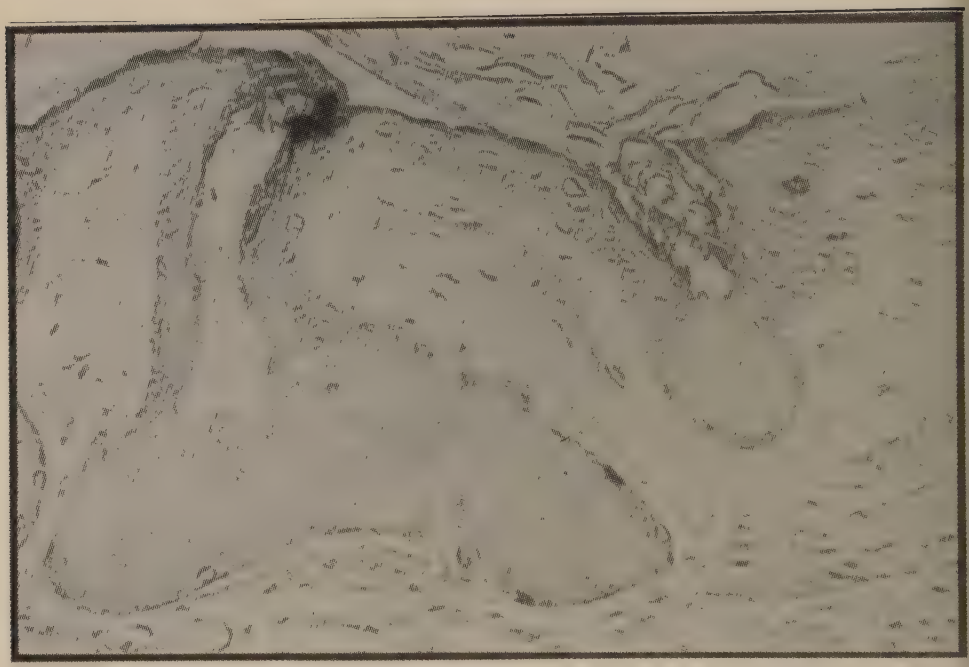

Abb.23. Albinohamsterohr. 15malige UV-Bestrahlung mit jeweils 1/2 MED/Tag. Keratotischer Hornpfropf im verbreiterten Talgdrüseninfundibulum, ^{3}H-TdR, Hämatoxylin x 230

Talgdrüsengröße

Die Bestrahlung mit der subakuten Erythemdosis führt zu einer signifikanten Verkleinerung der Drüsen ($p \leq 2{,}5$ %). Nach der 15maligen Bestrahlung mit jeweils 1/2 MED messen die Talgdrüsen nach achtzehn Versuchstagen 0,01 mm^2 $\pm$ 0,002. 95 Prozent der Werte liegen zwischen 0,009 und 0,01 mm^2.

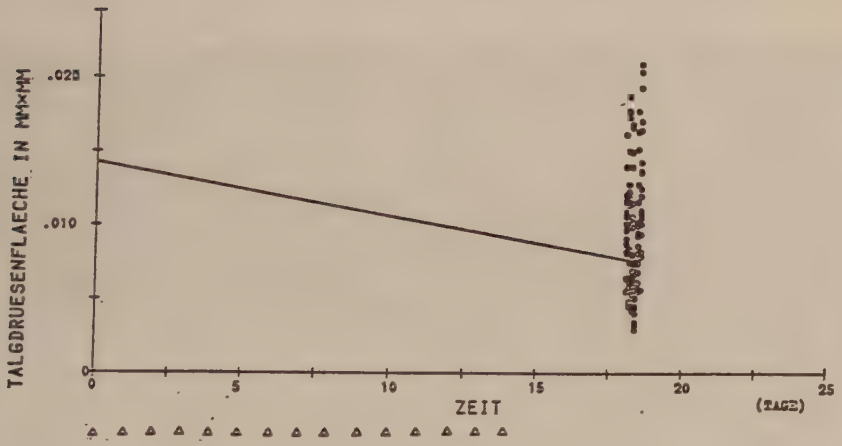

Abb.24 Talgdrüsenflächen (mm^2) UV-Licht exponierter Albinohamsterohren. Fünfzehn Bestrahlungen (Δ) mit jeweils 1/2 MED (Plot). - = Mittelwerte

Epidermisdicke

Die Epidermis wächst unter der Behandlung auf das Zweieinhalbfache ihres ursprünglichen Wertes ($p \leq 0{,}1$ %) Nach achtzehn Tagen mißt die Epidermisdicke 0,037 mm $\pm$ 0,008. Das 95-Prozent-Intervall reicht von 0,034 bis 0,04 mm.

Markierungsindex

Der Talgdrüsenmarkierungsindex der mit 1/2 MED bestrahlten Hamster zeigt gegenüber den unbehandelten Tieren keine signifikanten Unterschiede: Am achtzehnten Tag beträgt der Markierungsindex 16 % ± 2,6. Das 95-Prozent-Intervall reicht von 15,2 bis 16,7 % (Abb.27).

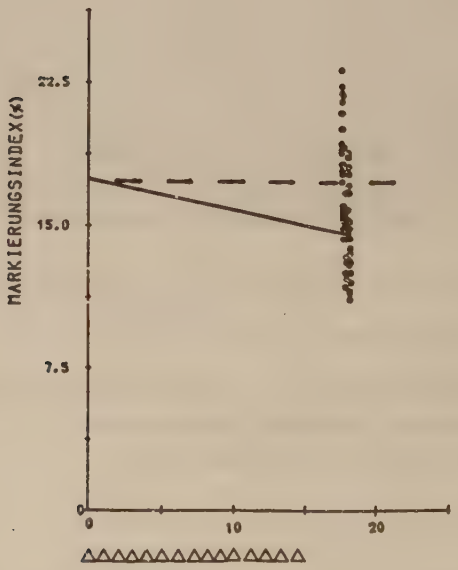

Abb.25 Talgdrüsenproliferationsrate UV-Licht exponierter Albinohamster, gemessen am Markierungsindex (%). Fünfzehnmalige Bestrahlung (Δ) mit jeweils 1/2 MED. - = Mittelwerte, -- = Kontrollen

Chemisch induzierte Dermatitis:
Lokale Behandlung mit Vitamin-A-Säure (VAS)

Klinischer Befund

Am zweiten Tag war das Behandlungsareal erythematös feuchtglänzend und ab dem dritten Tag ödematös verändert. Der nach vier Tagen einsetzenden Schuppung folgte nach elf Tagen Verkrustung. Der akut entzündlichen Reaktion folgte eine mehrtägige starke Schuppung. Nach zwanzig Tagen war die Haut trocken, schuppenfrei und kaum gerötet.

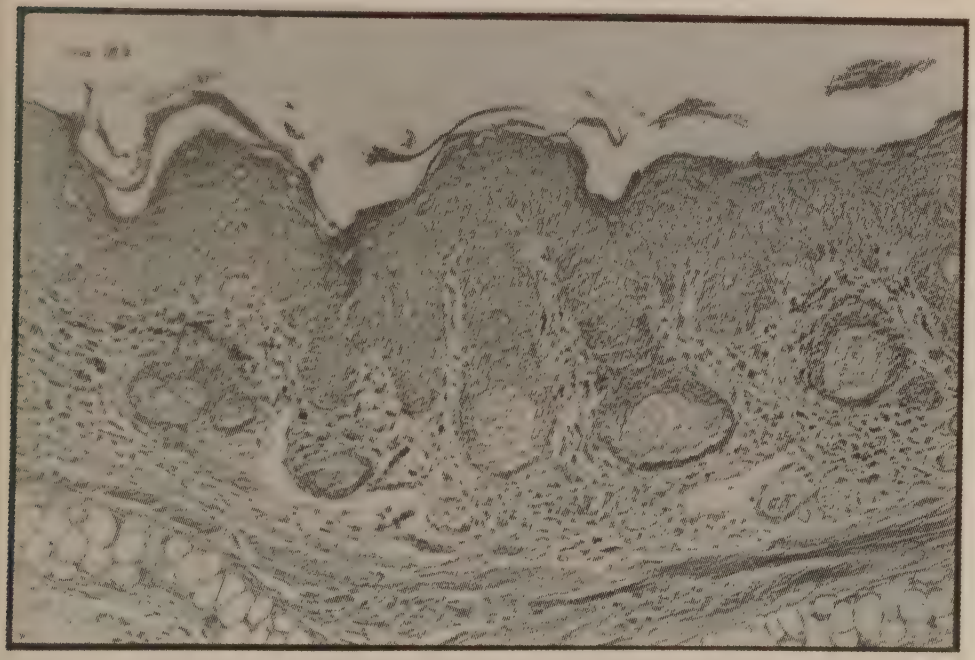

Abb.26. Hamsterohr. Zehntägige 0,05prozentige VAS-Behandlung: Akanthose und Papillomatose der Epidermis. Verkleinerung der Talgdrüsen. Zunahme der dedifferenzierten Zellen in den Talgdrüsenazini. HE x 130

Histologischer Befund

Im Vordergrund der epidermalen Veränderungen steht eine psoriasiforme Verbreiterung der Epidermis (5,61). Nach zehntägiger Vitamin-A-Säure-Behandlung zeigt die Epidermis neben starker Akanthose eine ausgeprägte Papillomatose (Abb.26).
Das Stratum spinosum umfaßt acht bis fünfzehn Zellagen. Die Vitamin-A-Säurebehandlung führt zu Veränderungen der Keratinproduktion mit einem Auftreten von kleinen unregelmäßigen und nicht kohärenten Hornzellen (80). Das aus inkohärenten und vorwiegend orthokeratotischen Einzelschichten bestehende Stratum corneum zeigt deutlich Hyperkeratose. Eine Zunahme des Stratum granulosum (36) wurde nicht beobachtet. Vielmehr geht das Stratum granu-

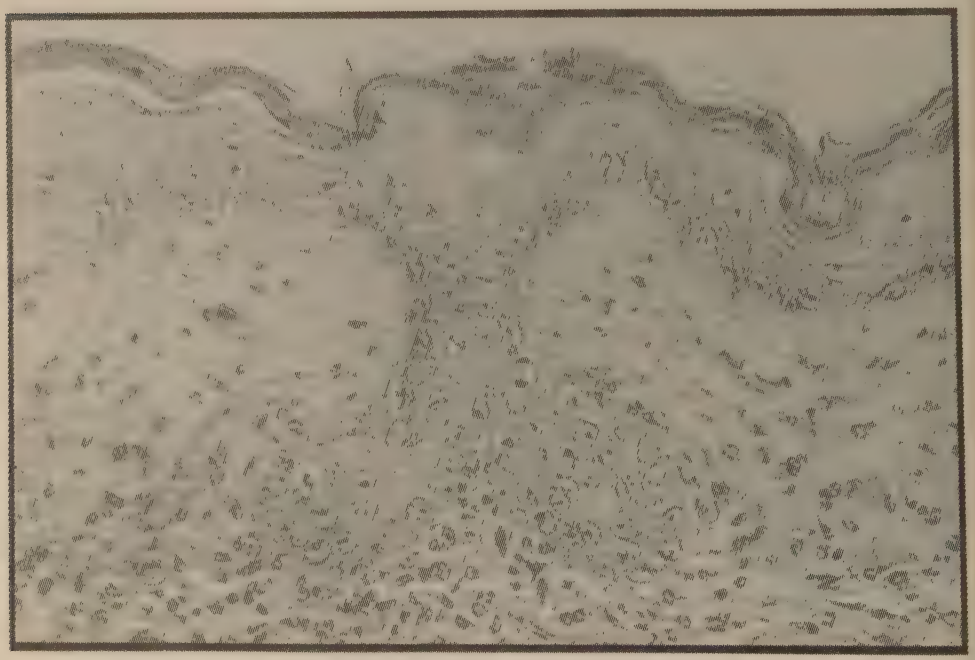

Abb.27. Hamsterohr nach 10tägiger Vitamin-A-Säurebehandlung. Dedifferenzierte Talgdrüse. Akanthose und Hyperkeratose. Entzündliches Infiltrat im Korium. HE x 250

Abb.28. Hamsterohr nach 10tägiger Vitamin-A-Säurebehandlung. Komedonenartige Ausfüllung des verbreiterten Infundibulum mit nicht kohärenten Hornzellagen. HE x 250

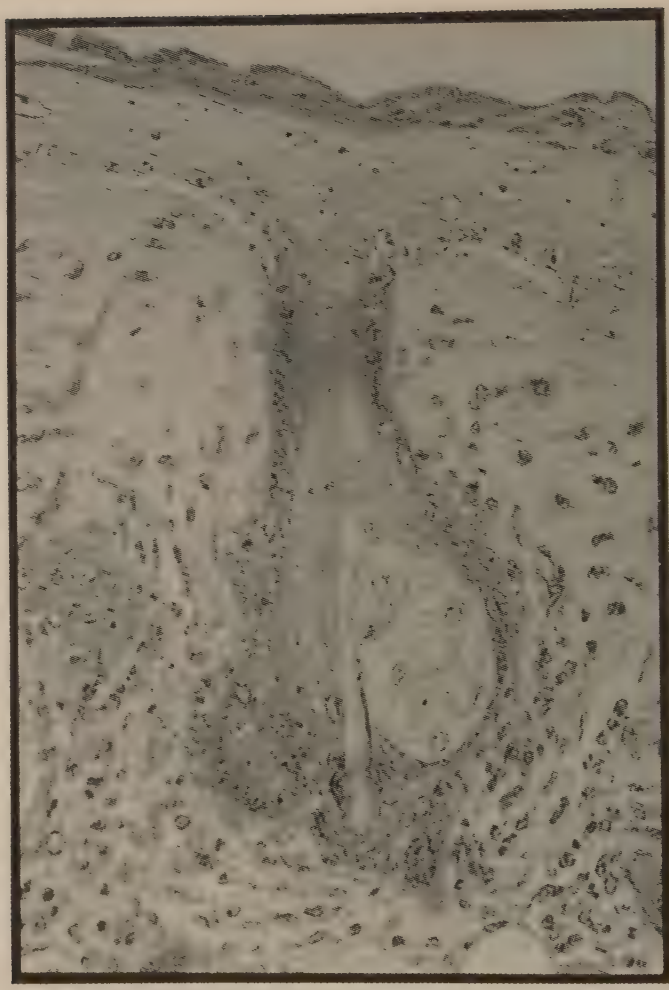

Abb.29. Hamsterohr nach 10tägiger VAS-Applikation. Teilweise dedifferenzierte Talgdrüse mit Haaranlage. HE x 230

losum verloren (61) beziehungsweise ist es lichtmikroskopisch nicht mehr nachweisbar. Das Korium hat sich durch Vermehrung der Bindegewebselemente deutlich verbreitert. Abgesehen von der Volumenzunahme imponiert die Entzündung im Korium mit deutlichen lympho- und granulozytären Extravasaten. Vereinzelt findet sich ein subepidermal gelegenes Ödem. Die Talgdrüsen haben sich deutlich verkleinert. Ihre Sebozyten wurden zum Teil durch Zellen ersetzt, die sich morphologisch nicht von denen der Epidermis unterscheiden (Abb.27).
Durch die Zellproliferation sind die Talgdrüseninfundibula verbreitert, das Follikellumen ist geschwunden (Abb.27) oder zum Teil komedonenartig von geschichteten, nicht kohärenten Hornzelllagen ausgefüllt (Abb.28).
Der Haarapparat erscheint unverändert. Die meisten Haarschäfte sind erhalten. Überwiegend finden sich Anagenhaare (Abb.29).

Veränderungen an den kontralateralen Ohren

Makroskopisch fiel auf den unbehandelten Ohren vom fünften Behandlungstag an ein leichtes Erythem mit nachfolgend geringer Schuppung auf. Aufgrund der regen Putztätigkeit der Tiere vor allem im irritierten Hautareal mußte an die Möglichkeit von Schmiereffekten gedacht werden, die sich histologisch bestätigte: Ein akanthotisch auf vier bis sechs Zellagen verbreitertes Stratum spinosum mit angedeuteter Papillomatose, Hyperkeratose, ein mäßig verbreitertes Korium mit vermehrter Fibroblastenaktivität und Talgdrüsen mit einigen dedifferenzierten Zellen werden auch hier durch die Vitamin-A-Säure bewirkt.

Vitamin-A-Säure-Behandlung zwanzig Tage lang

Das histologische Bild zeigt nach weiteren zehn Behandlungstagen keine wesentlichen Veränderungen (Abb.30). Das entzündliche Infiltrat ist geringer geworden. Das Stratum corneum ist orthokeratotisch verbreitert, inkohärent und größtenteils bei der histologischen Aufarbeitung verloren gegangen. Die Zellagen des Stratum spinosum sind auf sechs bis sieben Schichten reduziert. Aufgrund der verringerten Papillomatose hat die Akanthose scheinbar abgenommen. In den Talgdrüseninfundibula findet sich lockeres Hornzellmaterial. Ein Stratum granulosum ist nach wie vor lichtmikroskopisch nicht nachweisbar. Die Haarpapille wirkt stärker in das obere Korium verlagert. Überwiegend finden sich Anagenhaare.

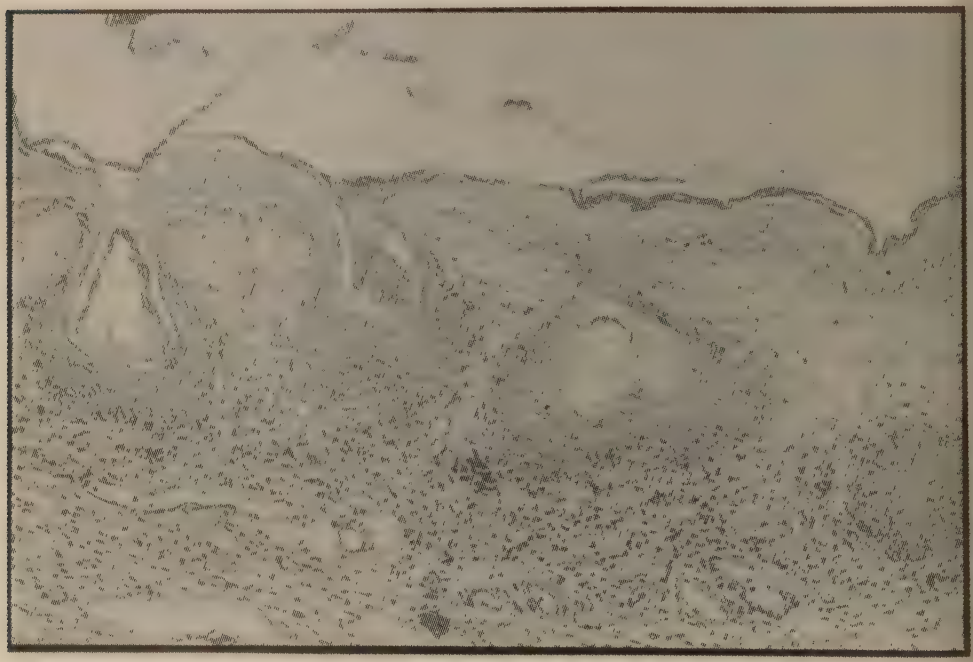

Abb.30. Hamsterohr nach zwanzigtägiger VAS-Behandlung. Lockeres Hornzellmaterial in den vergrößerten Infundibula. Dedifferenzierte Talgdrüsen. Entzündliches Infiltrat im Korium. HE x 160

Vitamin-A-Säure-Behandlung dreißig Tage lang

Nach weiteren zehn Tagen der Vitamin-A-Säure-Anwendung (Abb.31) reduziert sich das akanthotisch verbreiterte Stratum spinosum auf vier bis sechs Zellagen. Zugleich fällt eine Abnahme der Papillomatose der Epidermis auf. Das mäßig orthokeratotisch verbreiterte Stratum corneum läßt nur vereinzelt Parakeratose erkennen. Das Korium ist durch eine Zunahme der Zellelemente verbreitert. Wie nach zehn und zwanzig Behandlungstagen finden sich dedifferenzierte Talgdrüsenzellen. Die Drüsen weisen jetzt wieder vermehrt Sebozyten auf. Teilweise oder ganz ausdifferenzierte Talgdrüsen ergeben ein buntes histologisches Bild. Mit der Ausdifferenzierung erscheint auch das Stratum granulosum wieder. Es reicht im Talgdrüsenbereich bis in die Infundibula. Die Haarpapillen liegen wieder tiefer im Korium. Vorwiegend finden sich Katagen- und Telogenhaare.

Abb.31. Hamsterohr nach dreißigtägiger VAS-Applikation. Beginnende Ausdifferenzierung der Talgdrüsen. HE x 130

Talgdrüsengröße

Nach zehntägiger Vitamin-A-Säure-Behandlung haben sich die Talgdrüsen mit 0,005 mm^2 ± 0,001 auf etwa ein Drittel ihrer ursprünglichen Größe verkleinert ($p \leq 0{,}1$ %). Das 95 Prozent-Intervall umfaßt Werte von 0,004 - 0,005 mm^2.
Mit zunehmender Behandlungsdauer bleibt das Talgdrüsenvolumen konstant klein. Der Größenvergleich nach zehn-,zwanzig- und dreißigtätiger Behandlung zeigt keine signifikanten Unterschiede.

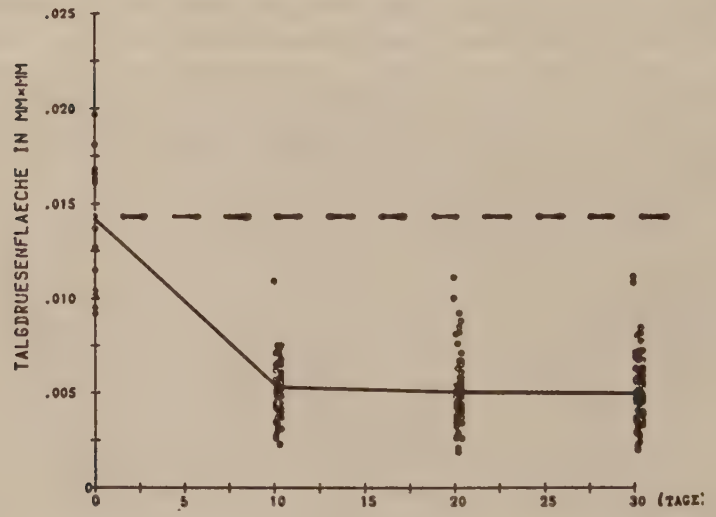

Abb.32 Talgdrüsenflächen (mm^2) Vitamin-A-Säure-behandelter Hamsterohren. Behandlungsdauer 10, 20 und 30 Tage (Plot)
- = Mittelwert, -- = Kontrollen

Epidermisdicke

Unter dem Reiz der Vitamin-A-Säure verbreitert sich die Epidermis nach zehn Tagen von 0,017 mm ± 0,005 auf 0,09 mm ± 0,036 ($p \leq 0{,}1$ %). 95 Prozent der Werte liegen im Bereich von 0,086 bis 0,11 mm.

Nach zwanzigtägiger VAS-Behandlung liegt die durchschnittliche Epidermisdicke bei 0,083 mm ± 0,033 (95-Prozent-Intervall 0,069-0,097 mm) und nach 30 Tagen bei 0,084 mm ± 0,031 (95-Prozent-Intervall 0,074 - 0,092 mm).

Gegenüber den Kontrollen ist die Epidermisverbreiterung bei allen drei Versuchsgruppen signifikant ($p \leq 0{,}1$ %). In Abhängigkeit von der Behandlungsdauer zeigt sich jedoch kein signifikanter Unterschied.

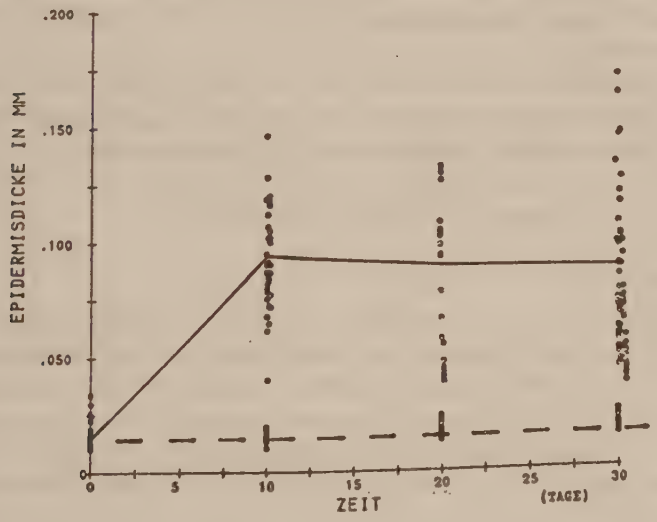

Abb.33 Epidermisdicke (mm) Vitamin-A-Säure-behandelter Hamsterohren. Kollektive nach 10-, 20- und 30tägiger Behandlungsdauer (Plot) - = Mittelwert, -- = Kontrollen

Mechanische Reizung durch Wachsepilation mit künstlich synchronisiertem Haarzyklus

Makroskopischer Befund

Nach Epilation ist die ventrale Ohrseite vollständig enthaart. Während des gesamten Versuchsablaufes bleibt das epilierte Areal reizlos. Die ersten Haare sind am vierzehnten Tag nach Versuchsbeginn unter Lupenvergrößerung an der Oberfläche zu erkennen. Nach einem weiteren Längenwachstum entspricht der Befund an den epilierten Ohren makroskopisch vom 25. Tag an wieder der Kontrollohren.

Mikroskopischer Befund

Über die gesamte Versuchsdauer finden sich gegenüber den Kontrollen außer Veränderungen an der Haar-Talgdrüsen-Einheit keine mikroskopischen Auffälligkeiten bezüglich der Haarwachstumsstadien und der Talgdrüsengröße.
Die Haare befinden sich bis etwa zum 25. Tag in der Anagenphase, um dann die folgenden Zyklusstadien zu durchlaufen. Bei Versuchsende (57 Tage) beherrschten Telogenhaare das histologische Bild. Auf die Epilation von Anagenhaaren folgt kein Ruhestadium. Der Versuchsablauf entsprach einem natürlichen Haarzyklus.

Talgdrüsengröße

Zwei Tage nach Epilation vergrößern sich die Talgdrüsen von ursprünglich 0,014 mm^2 $\pm$ 0,006 auf Werte von 0,019 mm^2 $\pm$ 0,004 ($p \leq 1$ %, 95-Prozent-Intervall 0,017 - 0,21 mm^2). Die Drüsengröße bleibt bis zum 21. Tag nahezu konstant. Anschließend verkleinern sich die Talgdrüsen gegenüber den Kontrollen ($p \leq 5$ %) und messen vom 31. bis zum 50. Tag 0,012 mm^2 $\pm$ 0,003 (95-Prozent-Intervall 0,011 - 0,013 mm^2) (Abb.34).

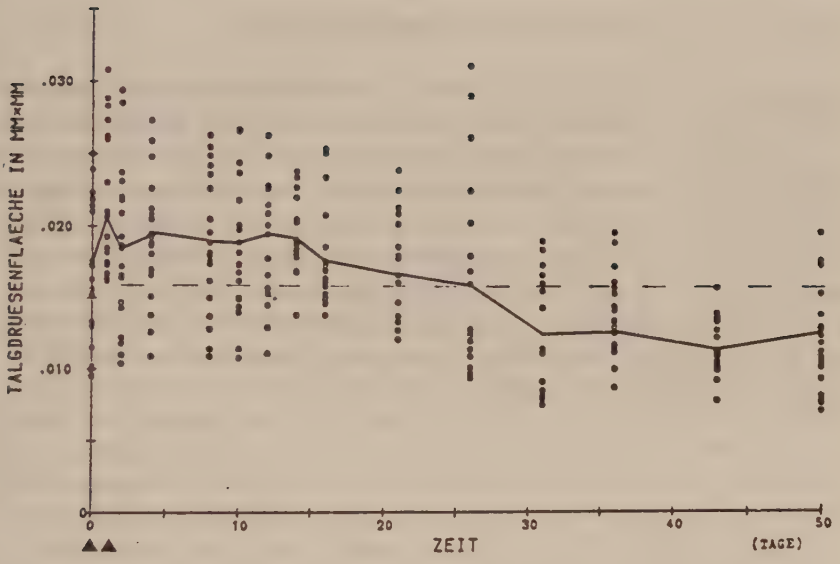

Abb.34 Talgdrüsenflächen (mm^2) Syrischer Hamsterohren nach Epilation (▲) (Plot) - = Mittelwerte, -- = Kontrollen

Markierungsindex der Talgdrüsen nach Epilation

Gegenüber den Kontrollen steigt der Markierungsindex von ursprünglich 16,6 % ± 1,8 auf ein Maximum von 21,3 % ± 2,1 am zehnten Tag an ($p \leq 1$ %). Das 95-Prozent-Intervall reicht von 20,3 bis 22,3 %. Bis zum fünfzehnten Tag bleiben die Werte nahezu konstant hoch, um dann abzufallen. Nach drei Wochen entspricht der Talgdrüsenmarkierungsindex der epilierten Hamster dem der unbehandelten Tiere, dann fällt er bis zur sechsten Woche auf Werte von 13,1 % ± 1,6 ($p \leq 2,5$ %) ab. Das 95-Prozent-Intervall reicht von 12,3 bis 13,8 %. Nach sieben Wochen steigt der Markierungsindex mit dem Beginn eines neuen Haarzyklus wieder an.

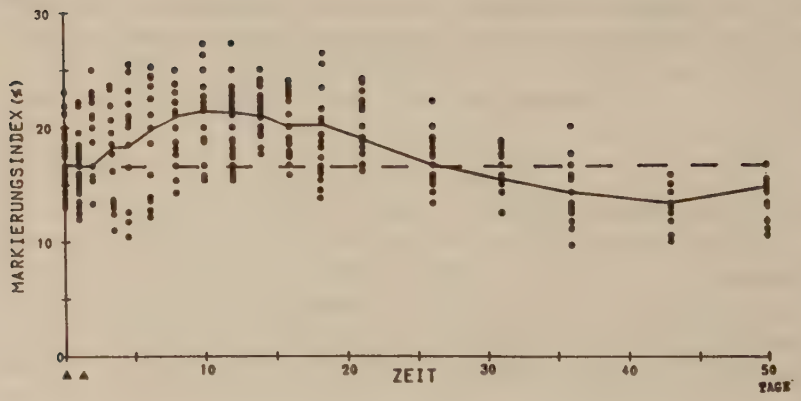

Abb.35 Talgdrüsenmarkierungsindex (%) Syrischer Hamsterohren nach Epilation (▲) (Plot) - = Mittelwert, -- = Kontrollen

Diskussion

Ultraviolettlichtbestrahlung, Vitamin-A-Säure-Behandlung und Epilation beeinflussen die Wachstumskinetik der Epidermis und ihrer Anhangsgebilde. Die Veränderungen sind abhängig von Art und Dauer des Reizes sowie von der Dosis beziehungsweise der Konzentration. In den Versuchen zeigten sich deutliche Veränderungen bei der Ultraviolettlichtbestrahlung mit einer MED und bei der Behandlung mit 0,05prozentiger Vitamin-A-Säure. Niedrigere Ultraviolettlichtbestrahlung (1/2 MED) und Vitamin-A-Säure-Konzentrationen (unter 0,05 %) und in noch geringerem Maß die Epilation beeinflussen die Epidermis mit ihren Anhangsgebilden kaum. Unter der Ultraviolettlichtbestrahlung und der Vitamin-A-Säure-Behandlung entwickelt sich eine Dermatitis mit entsprechenden Entzündungszeichen in den verschiedenen Strukturen der Haut. Die Epidermis proliferiert unter deutlicher Zunahme der Entzündung. Es entwickelt sich eine Akanthose mit nachfolgender Hyperkeratose nach anfänglicher Parakeratose. Die Mitosefähigkeit keratinisierender Epithelien wird stimuliert. In der Basalmembran wächst der Anteil proliferierender Zellen. Im Korium finden sich entzündungsbedingt weitgestellte Gefäße, granulo- und lymphozytäre Extravasate und eine Proliferation des Bindegewebes. Kinetische Veränderungen treffen die Einheit Haartalgdrüsenfollikel an drei Strukturen: 1. Azini. 2. Infundibulum. 3. Haaranlage. 1. Die Talgdrüsenazini mit ihren lipidproduzierenden hochdifferenzierten Sebozyten verkleinern sich unter Ultraviolettlichtbestrahlung und Vitamin-A-Säure-Behandlung. Die Sebozyten sind besonders empfindliche, hochdifferenzierte Zellen. Wird ihre Kinetik geändert, produzieren sie nicht mehr Sebum (Lipid) sondern Keratin. Die hohe Zellproliferation der Talgdrüsen läßt eine Ausdifferenzierung von Sebozyten nicht mehr zu. Diese Veränderung im Sinne einer Störung in der Differenzierung (Lipidproduktion) der Sebozyten ist beim Menschen (35,62,73) und im Tiermodell beim Syrischen Hamster (24,47,62) bei oraler Appli-

kation von Vitamin-A-Säure bekannt. Es können sämtliche Sebozyten durch Keratinozyten ersetzt werden. Diese nicht weiter differenzierten epidermisähnlichen Zellen füllen dann das gesamte Talgdrüsenlumen aus. Nach signifikanter Verkleinerung erscheinen die Talgdrüsen als solide Strukturen wie Epidermisknospen. Mit dem Sistieren des Wachstumsschubes (signifikante Abnahme des Markierungsindex) verhornen die retinierten, nicht differenzierten Talgdrüsenzellen in den Azini und den Talgdrüseninfundibula.

2. Die Infundibula (keratinisierendes Epithel) verbreitern sich unter Ultraviolettlichtbestrahlung und Vitamin-A-Säure-Behandlung. Das Lumen im Infundibulum schwindet. Es wird durch die von Talgdrüsen produzierten, den Keratinozyten ähnlichen Zellen ausgefüllt. Der Proliferationsrückgang und die Verhornung der Keratinozyten in den Talgdrüseninfundibula und -azini führen durch die Retention der Hornzellen im weiteren Ablauf zu komedonenähnlichen Gebilden, die die gesamte Talgdrüse ausfüllen.

3. Auch die Haaranlage und mit ihr der Haarzyklus wird durch Ultraviolettlicht, Vitamin-A-Säure und Epilation beeinflußt. Nach einer Schädigung der Haaranlage durch Ultraviolettlichtbestrahlungsdosen mit 1 MED sowie durch Behandlung mit einprozentiger Vitamin-A-Säure, beziehungsweise nach einer Suppression des Haarwachstums durch geringere Bestrahlungsdosen (1/2 MED), niedrigere Vitamin-A-Säure-Konzentrationen (0,05 %) und Epilation erfährt das Haarwachstum eine Stimulation (26). Der Haarfollikel antwortet in der Anagenphase mit vermehrtem Wachstum.

Alle beschriebenen Veränderungen an der Epidermis und ihren Anhangsgebilden sind abhängig von der Dauer der Dosierung der einzelnen Behandlung. Nach dem Ausbleiben des physikalischen, chemischen oder des mechanischen Reizes und einem Regenerationsstadium sind die histologischen Veränderungen der Haut und ihrer Anhangsgebilde reversibel (33,34,76).

Unter der Ultraviolettlichtbehandlung mit der Dosis von einer

MED entwickelt sich eine ausgedehnte Dermatitis. Sie führt zu Akanthose ohne Papillomatose und zu Hypergranulose, die sich zum Zeitpunkt der maximalen Epidermisproliferation bis in die Talgdrüseninfundibula ausbreitet. Die sich entwickelnde Hyperkeratose wird als Lichtschwiele bezeichnet. Nach dem Ausbleiben des akuten Entzündungsreizes beschränkt sich das Stratum granulosum wieder auf die Epidermis. Unter der Bestrahlung sistiert die Talgdrüsenproduktion infolge signifikanter Talgdrüsenverkleinerung, der Proliferationsabnahme und der Dedifferenzierung der Talgdrüsenzellen. Die Rückdifferenzierung der Sebozyten auf die Stufe keratinbildender Zellen und ihre spätere Verhornung bewirken eine Anhäufung von komedonenartigem geschichteten Material im Bereich der Infundibula und der Azini. Das Haarwachstum wird durch Ultraviolettlichtbestrahlung gehemmt, bedingt durch den UV-B-Anteil des Lichtes (27,28, 74). Im weiteren Verlauf erfährt das Haarwachstum eine Stimulation (26). Die Ultraviolettlichtbestrahlung mit einer halben Erythemdosis (subakute Dermatitis) führt in wesentlich geringerem Maß zu analogen Veränderungen.

Die Epidermis verbreitert sich akanthotisch mit nachfolgender Hyperkeratose (Lichtschwiele). Das Stratum granulosum erscheint lichtmikroskopisch nicht verändert. Gegenüber den Kontrollen verkleinern sich die Talgdrüsen signifikant. Die Sebozyten sind zum Teil zu keratinozytenähnlichen Zellen dedifferenziert. Auch finden sich einige komedonenähnlich veränderte Talgdrüsen. Die Talgdrüsenproliferation entspricht der der Kontrollen. Der Haarzyklus wird gering stimuliert.

Ähnliche Hautveränderungen wie bei der UV-Applikation findet man unter der Behandlung mit Vitamin-A-Säure. Die lokale Vitamin-A-Säurebehandlung führt zu einer deutlichen entzündlichen Veränderung der Haut. Die Entzündung induziert eine erhebliche Akanthose. Vitamin-A-Säure stimuliert die Mitosefähigkeit keratinisierender Epithelien, hemmt aber gleichzeitig die Keratinproduktion und bewirkt somit eine Parakeratose (30). Im Unterschied zur UV-

Behandlung entwickelt sich eine ausgeprägte Papillomatose. Außerdem besteht das Stratum corneum aus inkohärenten orthokeratotischen Einzelschichten (12). Im Gegensatz zur Proliferation unter der UV-Exposition geht das Stratum granulosum verloren. Diese Veränderung ist abhängig von der Behandlungsdauer und der Konzentration der Vitamin-A-Säure (55). Hohe Vitamin-A-Säure-Konzentrationen verursachen innerhalb weniger Tage einen Verlust des Stratum granulosum und führen zu Parakeratose (12,14,61). Die meisten Haarschäfte bleiben erhalten. Eine Ultraviolettlichtbestrahlung mit einer MED führt im Gegensatz zur Vitamin-A-Säure-Anwendung (36) zum anfänglichen Verlust fast sämtlicher Haarschäfte. Beide Applikationen bewirken im weiteren Verlauf die erneute Induktion des Haarwachstums. Der Haarfollikel antwortet in der Anagenphase unter der Vitamin-A-Säure-Behandlung mit vermehrtem Wachstum (36). Geringe Vitamin-A-Säure-Konzentrationen bewirken keine signifikanten Veränderungen am Haarfollikel (36). Therapeutisch übliche, niedrigere Konzentrationen führen zu einem sehr stark ausgeprägten Stratum granulosum, zu anfänglicher Ortho-, teils Parahyperkeratose mit nachfolgender Ausbildung eines dünnen Stratum corneum (55). Die histologischen Veränderungen der Talgdrüsen nach Vitamin-A-Säure- und Ultraviolettlichtbehandlung mit signifikanter Verkleinerung, Dedifferenzierung und komedonenartiger Veränderung der Talgdrüsen ähneln sich sehr. Im Gegensatz zur Ultraviolettlichtbestrahlung findet man in den komedonenähnlichen Gebilden keine geschichteten, kohärenten Hornzellagen, sondern inkohärentes, lockeres Hornmaterial. Der Ultraviolettlichtinduzierte Proliferationsrückgang der Talgdrüse ist durch höhere Vitamin-A-Säure-Konzentrationen ($>0{,}5$ %) zu erzielen, während niedrigere Vitamin-A-Säure-Konzentrationen keinen Einfluß auf die Proliferationskinetik ausüben (55). Die histologischen Veränderungen nach 10, 20 und 30 Tagen Vitamin-A-Säurebehandlung (0,05 % Vitamin-A-Säure) sind identisch. Eine längere Behandlungsdauer hatkeinen Einfluß auf die Veränderungen an der Epidermis sowie der Haartalgdrüseneinheit bezüglich der Größe, der Proliferationskinetik und des Haarwachstums.

Die Epilation führt zur Induktion eines künstlich synchronisierten Haarzyklus (8,9). Die Telogen- und die Kolbenhaarphase werden verkürzt (2,6,7,29). Die in der Anagenphase befindlichen traumatisierten Follikel vollenden nach einem kurzen Regenerationsstadium ihr Wachstum (16). Sämtliche Haarfollikel befinden sich nach Epilation im Anagen eines synchronisierten Haarzyklus. Die Traumatisierung durch Wachsepilation ist gering. Sie betrifft neben einem kurzzeitigen Schäleffekt der Epidermis in der Hauptsache die Haarmatrix. Andere Veränderungen sind lichtmikroskopisch nicht erfaßbar. Die Vellushaare befinden sich bis zum 25. Tag in der Anagenphase, um dann die folgenden Entwicklungsstadien zu durchlaufen. Nach sieben Wochen beginnt ein neuer Haarzyklus. Die Talgdrüsengröße und die Proliferationsrate nehmen im Anagen signifikant zu (7,9,43,76). Die Haarkeimzellen sind vermehrt teilungsaktiv (Zunahme der ^{3}H-TdR-markierten Zellen). Silver und Chase fanden im Anagen einen markanten Anstieg von ^{3}H-Uridin in den Haarkeimzellen (70). Auf die Epilation von Anagenhaaren folgt kein Ruhestadium. Die Talgdrüsengröße und die Proliferationsrate verringern sich im Katagen- und Telogenstadium signifikant (43). Sieben beziehungsweise acht Wochen nach Epilation erhöhen sich die Proliferationsrate und die Talgdrüsengröße mit dem Beginn eines neuen Haarzyklus. Die Sebumproduktion hängt vom Differenzierungsgrad (Verhältnis der Sebozyten zu den Keratinozyten) der Talgdrüsen ab. Daß die Talgmenge in gewisser Weise von der Talgdrüsengröße abhängig ist (16,17,40,63) wird durch die nachgewiesene Korrelation von Talgdrüsengröße und Proliferationsrate (Markierungsindex) bestätigt (53).

Zusammenfassung

Am Tiermodell des Ohres des Syrischen Hamsters lassen sich Veränderungen der Haut und ihrer Anhangsgebilde histologisch gut verfolgen. 50 Syrische Hamster im zeugungsfähigen Alter werden als Versuchstiere eingesetzt. Die Effekte von physikalischer, chemischer und mechanischer Behandlung auf die Epidermis und ihre Adnexe werden untersucht:

1. Akute und subakute Ultraviolettlicht-Dermatitis (Bestrahlung mit einer beziehungsweise der halben minimalen Erythemdosis (MED). Die Bestrahlungsdosis liegt bei 5,2 mJ/cm^2 (1 MED) und 2,6 mJ/cm^2 (1/2 MED) über fünf beziehungsweise achtzehn Tage. Das Ultraviolettlicht wird mit Hilfe einer Strahlenquelle (Nematec ^{R}) mit einem Lichtleiter appliziert.
2. Vitamin-A-Säure bedingte Dermatitis (lokale Applikation von 0,05prozentiger Vitamin-A-Säure über 10, 20 und 30 Tage).
3. Mechanische Reizung durch Wachsepilation mit der Synchronisation des nachfolgenden Haarzyklus.

45 Minuten nach der Injektion von ^{3}H-TdR (autoradiographische Markierung) werden Biopsien aus den Ohren entnommen, bei 5 u Schnittdicke routinemäßig aufgearbeitet und mit Hämatoxylin und Eosin gefärbt. Talgdrüsengröße und Epidermisdicke werden histoplanimetrisch vermessen. Die Proliferationsrate der Talgdrüsen wird autoradiographisch (Markierungsindex) bestimmt. Die erhaltenen Daten werden mit Hilfe des Student's-t-Test und der Varianzanalyse statistisch aufgearbeitet.

Ultraviolettlichtbestrahlung, Vitamin-A-Säure-Behandlung und Epilation beeinflussen die Wachstumskinetik der Epidermis und ihrer Anhangsgebilde. Ultraviolettlichtbestrahlung und Vitamin-A-Säurebehandlung bewirken eine Dermatitis mit entsprechenden Entzündungszeichen der Haut und der Haartalgdrüsenfollikel. Kinetische Veränderungen treffen die Einheit Haartalgdrüsenfollikel an den drei Strukturen Azini, Infundibulum und Haaranlage. Die Talgdrüsen verkleinern sich unter der Behandlung mit Ultraviolettlicht und Vitamin-A-Säure signifikant (0,004 mm^2 gegenüber 0,014 mm^2, $p \leq 0,1$ %). Die Proliferationsrate nimmt ab (10,3 % gegenüber 17 % $p \leq 0,1$ %).

Die hochdifferenzierten Sebozyten werden zu keratinozytenähnlichen Zellen dedifferenziert. Die Talgdrüseninfundibula verbreitern sich. Der Proliferationsrückgang und die Verhornung der Keratinozyten in den Talgdrüseninfundibula und -azini führen durch die Retention der Hornzellen zu komedonenähnlichen Gebilden.
Unter Ultraviolettlichtbestrahlung und Vitamin-A-Säurebehandlung entwickelt sich eine Akanthose mit nachfolgender Hyperkeratose nach anfänglicher Parakeratose. Die Epidermis verbreitert sich etwa auf das Vierfache (von 0,017 mm auf 0,073 mm, $P \leq 0,1$ %). Vitamin-A-Säure bewirkt zusätzlich eine Papillomatose. Das Stratum corneum besteht nach Vitamin-A-Säurebehandlung aus inkohärenten Hornzellschichten. Im weiteren Ablauf kommt es zur Ausbildung eines dünnen Stratum corneum. Ultraviolettlichtbestrahlung bewirkt eine als Lichtschwiele bezeichnete Hyperkeratose mit kohärenten Hornzellagen.
Nach einer kurzen Suppressionsphase erfährt das Haarwachstum eine Stimulation, die beim Ultraviolettlicht wahrscheinlich durch den UV-B-Anteil bedingt ist. Hohe Ultraviolettlichtdosen führen zum anfänglichen Haarverlust. Die Veränderungen der Epidermis und ihrer Adnexe sind abhängig von der Dauer und der Dosierung der einzelnen Behandlungen; sie sind nach dem Ausbleiben des physikalischen oder chemischen Reizes reversibel (33,34,80).
Epilation führt zur Induktion eines künstlich synchronisierten Haarzyklus. Die Traumatisierung durch Wachsepilation ist gering und betrifft vor allem die Haarmatrix. Das Anagenstadium dauert 25 Tage. Nach einem kurzen Katagen verbleiben die Haare im Telogen, bis nach sieben Wochen ein neuer Haarzyklus beginnt. Im Anagen nehmen Talgdrüsengröße (0,019 mm^2 gegenüber 0,014 mm^2) und Proliferationsrate (21,3 % gegenüber 17 %) signifikant zu ($p \leq 0,1$ %). Im Katagen und Telogen verringern sich Talgdrüsengröße (0,012 mm^2 gegenüber 0,014 mm^2, $p \leq 2,5$ %) und Proliferationsrate (13 % gegenüber 17 %, $p \leq 1$ %). Die Sebumproduktion korreliert mit dem Differenzierungsgrad der Talgdrüsen und dem Haarwachstumsstadium. Die nachgewiesene Korrelation von Talgdrüsengröße und Proliferationsrate bestätigt die Abhängigkeit der Talgmenge von der Talgdrüsengröße und -proliferation.

Literaturverzeichnis

1. Belanger LF, Leblond CP (1946) A method for locating radioactive elements in tissues by covering histological sections with a photographic emulsion. Endocrinol 39: 8-13
2. Braun-Falco O (1962) Über die mitotische Aktivität in der Haarmatrix bei der Albinomaus während eines künstlich induzierten Haarzyklus. Arch Klin Exp Dermatol 215: 63-78
3. Braun-Falco O (1966) Dynamik des normalen und pathologischen Haarwachstums. Arch Klin Exp Dermatol 227: 419-452
4. Braun-Falco O (1976) Photochemotherapie der Psoriasis. Therapie der Gegenwart 115: 989-998
5. Braun-Falco O, Christophers E (1969) Psoriasiforme Epidermisreaktion der Meerschweinchenhaut durch örtliche Vitamin-A-Säure-Applikation. Arch Klin Exp Dermatol 234: 70-86
6. Butcher EO (1934) The hair cycles in the albino rat. Anat Rec 61: 5-10
7. Chase HB (1954) Growth of the hair. Physiol Rev 34: 113-126
8. Chase HB, Rauch H, Smith VW (1951) Critical stages of hair development and pigmentation in the mouse. Physiol Zool 24: 1-8
9. Chase HB, Montagna W, Malone JD (1953) Changes in the skin in relation to the hair growth cycle. Anat Rec 116: 75-82
10. Christophers E (1972) Correlation between column formation, thickness and rate of new cell production in Guinea pig epidermis. Virchows Arch Abt B Zellpathol 10: 286-292
11. Christophers E (1969) Die Regeneration der normalen und hyperplastischen Epidermis. Habilitationsschrift München
12. Christophers E (1968) Wachstumsdynamik von Epidermis und Papillarkörper nach lokaler Applikation von Vitamin-A-Säure. Arch Klin Exp Dermatol 233: 99-106
13. Christophers E (1968) DNS-Synthese und Hyperplasie der Epidermis nach Hornschichtabriß und Salbenapplikation. Arch Klin Exp Dermatol 233: 277-286
14. Christophers E, Braun-Falco O (1968) Stimulation der epidermalen DNS-Synthese durch Vitamin-A-Säure. Arch Klin Exp Dermatol 232: 427-433

15. Dachs U, Plewig G (1977) Effekte des UV-Lichtes auf Hautadnexe am Beispiel des Syrischen Hamsters. Hautarzt 28 Suppl II: 237-239
16. David LD (1934) Studies on the expression of genetic hairlessness in the house mouse. J Exper Zool 68: 501-518
17. Ebling FJ (1948) Sebaceous glands. The effect of sex hormones on the sebaceous glands of female albino rat. J Endocrinol 5: 297-302
18. Ebling FJ (1963) Hormonal control of the sebaceous gland in experimental animals. In Advances in Biology of Skin. Vol 4, Oxford: 200-219
19. Epstein EH, Epstein WL (1966) New cell formation in human sebaceous glands. J Invest Dermatol 46: 453-458
20. Fanta D (1978) Akne, klinische und experimentelle Grundlagen zur Hormontherapie. Springer, Wien
21. Fanta D (1978) Klinische und experimentelle Untersuchungen über die Wirkung von Benzoylperoxid in der Behandlung der Akne. Hautarzt 29: 481-486
22. Forbes PD, Davies RE, Urbach F (1978) Experimental ultraviolet photocarcinogenesis: wave length interactions and time dose relationships. Natl Cancer Inst Monogr 50: 31-38
23. Fulton JE, Farzad-Bakshandeh A, Bradley S (1974) Studies of the mechanism of action of topical benzoyl peroxide and vitamin A acid in acne vulgaris. J Cutan Pathol 1: 191-201
24. Gomez EC, Moskowitz RJ (1980) Effect of 13-cis-retinoic acid on the hamster flank organ. J Invest Dermatol 74: 392-397
25. Haskin D, Lasher N, Rothman S (1953) Some effects of ACTH, cortisone, progesterone and testosterone on sebaceous glands in the white rat. J Invest Dermatol 20: 207-212
26. Johnson BE (1960) Potentation of hair growth by ultraviolet light. Nature 187: 159-160
27. Johnson BE (1965) Thesis. A study of the physiological effects of ultraviolet radiation on mammalian skin. University of London
28. Johnson BE (1969) Action spectra for acute effects of monochromatic ultraviolet in mouse skin. In Urbach F: The biologic effects of ultraviolet radiation: 223-234 Pergamon, Oxford

29. Kim JH, Herrmann F, Sulzberger MB (1962) The effect of plucking and clipping on the growth of the hair of guinea pigs. J Invest Dermatol 38: 351-356
30. Kligman AM, Fulton JE, Plewig G (1969) Topical vitamin A acid in acne vulgaris. Arch Dermatol 99: 469-476
31. Kligman AM, Fulton JE, Plewig G, Mills OH (1972) Topical vitamin A acid in acne vulgaris. Scientific exhibit XIV. International Congress of Dermatology, Venice, Italy
32. Kligman LH (1982) Intensification of ultraviolet-induced dermal damage by infrared radiation. Arch Dermatol Res 272: 229-238
33. Kligman LH, Akin FJ, Kligman AM (1982) Prevention of ultraviolet damage to the dermis of hairless mice by sunscreens. J Invest Dermatol 78: 181-189
34. Kligman LH, Akin FJ, Kligman AM (1983) Sunscreens promote repair of ultraviolet radiation-induced dermal damage. J Invest Dermatol 81: 98-102
35. Landthaler M, Kummermehr J, Wagner A Plewig G (1980) Inhibitory effects of 13-cis-retinoic acid on human sebaceous glands. Arch Dermatol Res 269: 297-309
36. Lawrence D, Bern H (1958) On the specifity of the response of mouse epidermis to vitamin A. J Invest Dermatol 31: 313-317
37. Luderschmidt Ch, Plewig G (1977) Effects of cyproterone acetate and carboxylic acid derivates on the sebaceous glands of the syrian hamster. Arch Dermatol Res 258: 185-191
38. Magnus IA (1976) Dermatological photobiology. Clinical and experimental aspects: 117-146 Blackwell, Oxford
39. Marghescu S, Wolff HH (1982) Untersuchungsverfahren in Dermatologie und Venerologie. 3. Auflage Bergmann, München
40. Miescher G, Schönberg A (1944) Untersuchungen über die Funktion der Talgdrüsen. Bull Schweiz Akad Med Wissensch 1: 101-102
41. Mottram JC (1945) Effect of change of count on the growth of epidermal warts in mice. Nature 155: 729-730
42. Mutzhas MF, Hölzle E, Hofmann C, Plewig G (1981) A new apparatus with high radiation energy between 320-460 nm: Physical description and dermatological applikations. J Invest Dermatol 76: 42-47

43. Ohnacker H (1960) Über die mitotische Aktivität in Epidermis und äußerer Wurzelscheide während eines Haarzyklus bei Albinomäusen. Med Diss, Mainz

44. Orfanos CE (1977) Der akute Lichtschaden - Grundlagen und Folgen. Ärztl Kosmetologie, Karlsruhe 7: 91-96

45. Plewig G (1970) Zellmorphologie im Exprimat von Nasenflügelfollikeln und Komedonen. Arch Klin Exp Dermatol 237: 703-716

46. Plewig G (1972) Akne: Experimentelle Grundlagen - Pathogenetische Faktoren - Vitamin-A-Säure-Therapie. Therapeutische Umschau 29: 597-606

47. Plewig G (1980) Der Einfluß des aromatischen Retinoids Ro 10-9359 und der 13-cis Retinsäure Ro 4-3780 auf die Talgdrüsen des Syrischen Hamsters. Arch Dermatol Res 268:239-246

48. Plewig G (1970) Lokalbehandlung von Chlorakne (Halowaxacne) mit Vitamin-A-Säure. Hautarzt 21: 465-470

49. Plewig G (1974) Acne vulgaris: proliferative cells in sebaceous glands. Br J Dermatol 90: 623-630

50. Plewig G, Braun-Falco O (1971) Behandlung von Comedonen bei Morbus Favre-Racouchot und Acne venenata mit Vitamin-A-Säure. Hautarzt 22: 341-345

51. Plewig G, Braun-Falco O (1975) Kinetics of epidermis and adnexa following vitamin A acid in the human. Acta Derm Venereol (Stockh) Suppl 74: 87-98

52. Plewig G, Christophers E (1974) Renewal rate of human sebaceous glands. Acta Derm Venereol (Stockh) 54: 177-182

53. Plewig G, Christophers E, Braun-Falco O (1971) Proliferative cells in the human sebaceous gland. Labelling index and regional variations. Acta Derm Venereol (Stockh) 51: 413-422

54. Plewig G, Christophers E, Braun-Falco O (1971) Cell transit in human sebaceous glands. Acta Derm Venereol (Stockh) 51: 423-428

55. Plewig G, Fulton JE (1972) Autoradiographische Untersuchungen an Epidermis und Adnexen nach Vitamin-A-Säure-Behandlung. Hautarzt 23: 128-136

56. Plewig G, Fulton JE, Kligman AM (1971) Cellular dynamics of comedo formation in acne vulgaris. Arch Dermatol Forsch 242: 12-29

57. Plewig G, Hofmann C, Braun-Falco O, Nath G, Kreitmair A (1978) A new apparatus for the delivery of high intensity UVA and UVB irradiation and some dermatological applications. Br J Dermatol 98: 15-24

58. Plewig G, Kligman AM (1970) Zellkinetische Untersuchungen bei Kopfschuppenerkrankungen (Pityriasis simplex capillitii). Eine autoradiographische Untersuchung. Arch Klin Exp Dermatol 236: 406-421

59. Plewig G, Kligman AM (1978) Akne. Pathogenese - Morphologie - Therapie. Springer, Berlin-Heidelberg-New York

60. Plewig G, Luderschmidt Ch (1977) Hamster ear model for sebaceous glands. J Invest Dermatol 68: 171-176

61. Plewig G, Wolff HH, Braun-Falco O (1971) Lokalbehandlung normaler und pathologischer menschlicher Haut mit Vitamin-A-Säure. Klinische, histologische und elektronenmikroskopische Untersuchungen. Arch Klin Exp Dermatol 239: 390-413

62. Plewig G, Wagner A, Nikolowski J, Landthaler M (1981) Effects of two Retinoids in animal experiments and after clinical application in acne patients. 13-cis-retinoic acid Ro 4-3780 and aromatic retinoid Ro 10-9359 in Orfanos CE et al.: Retinoids. Advances in basic research and therapy. Springer, Berlin-Heidelberg-New York

63. Pochi PE (1975) Sebaceous gland assay. In Maibach H: Animal Models in Dermatology: 184-189 Churchill Livingstone, Edinburgh

64. Puschmann M (1982) Klinisch-experimentelle Untersuchungen zum Wirkungsnachweis von Benzoylperoxid. Hautarzt 33: 257-265

65. Raab W (1980) Die Wirkungen von langwelligem Ultraviolettlicht (UVA) und von mittelwelliger Ultraviolettstrahlung (UVB) auf die menschliche Haut. Ein kritischer Vergleich. Z Hautkr 55: 497-513

66. Rogers AW (1967) Techniques of autoradiography. Elsevier, New York

67. Rosario R, Mark GJ, Parrish JA, Mihm CM jr (1979) Histological changes produced in skin by equally erythemogenic doses of UVA, UVB, UVC and UVA with psoralens. Br J Dermatol 101: 299-308

68. Rottier PB (1962) Untersuchungen mit einem kleinen Spektrographen zur Bestimmung der Hautempfindlichkeit gegenüber 100 und 250 my. Strahlentherapie 119: 591-592

69. Scott van EJ, Mac Cardle RC (1956) Keritinisation on the duct of the sebaceous gland and growth cycle of the hair follicle in the histogenesis of acne in human skin. J Invest Dermatol 27: 405-459

70. Silver AF, Chase HB (1977) The incorporation of tritiated uridine in hair germ and dermal papilla during dormancy (telogen) and activation (early anagen). J Invest Dermatol 68: 201-205

71. Spiegel H, Plewig G, Hofmann C, Braun-Falco O (1978) Photoaugmentation. Ein photobiologisches Phänomen. Arch Dermatol Res 261: 189-200

72. Strauss JS, Kligman AM (1958) Pathologic patterns of the sebaceous gland. J Invest Dermatol 30: 51-61

73. Strauss JS, Stranieri AM, Farrell LN, Downing DT (1980) The effect of marked inhibition of sebum production with 13-cis-retinoic acid on skin surface lipid composition. J Invest Dermatol 74: 66-67

74. Urbach F (1969) The biologic effects of ultraviolet radiation: Model systems for ultraviolet erythema: 277-295 Pergamon, Oxford

75. Urbach F (1969) The biologic effects of ultraviolet radiation: Solar simulation for phototesting of human skin: 107-114 Pergamon, Oxford

76. Wälzholz U (1964) Über den Einfluß der mechanischen Epilation von Anagenhaaren auf den Haarzyklus der Albinomaus. Inauguraldissertation, Marburg

77. Weirich EG (1970) Über die Quantifizierung epidermoplastischer Reaktionen mit Hilfe der seriellen Projektionshistoplanimetrie. Arch Klin Exp Dermatol 239: 79-95

78. Willis I, Kligman A, Epstein J (1973) Effects of long ultraviolet rays on human skin: Photoprotective or photoaugmentative? J Invest Dermatol 59: 416-420

79. Weitzel U (1965) Biologische und histologische Untersuchungen über das Haarwachstum bei Meerschweinchen. Inauguraldissertation, Marburg

80. Wolff HH, Plewig G, Braun-Falco O (1975) Ultrastructure of human sebaceous follicles and comedones following treatment with vitamin A acid. Acta Derm Venereol (Stockh) Suppl 74: 99-110

Herrn Professor Dr. Dr. h.c. O. Braun-Falco danke ich, daß er mir die Möglichkeit gab, diese Arbeit an seiner Klinik durchzuführen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. G. Plewig für seine Geduld und seinen Rat, mit dem er mich immer freundlich und hilfreich unterstützte.

Bei Frau A. Endell und Frau. S. Rufus bedanke ich mich für ihre technische Hilfe.

Herrn Diplommathematiker Dr. K. Ulm, Institut für medizinische Statistik der Technischen Universität München (Leiter: Prof. Dr. med. E. Lange), danke ich für die Beratung in statistischen Fragen.

Mein Dank gilt auch der Deutschen Forschungsgemeinschaft, mit deren freundlicher Unterstützung (pl 58/6-8) diese Arbeit gefördert wurde.

LEBENSLAUF

Ulrich Rainer Dachs geb. am 18. Juni 1948 in München
als Sohn des technischen Kaufmannes Ludwig Dachs und
seiner Ehefrau Helga Dachs geb. Höfer

1954 - 1958 Volksschule in München

1958 - 1968 Humanistisches Gymnasium in München mit
Abitur am Ludwigs-Gymnasium

1968 - 1974 Studium der Biologie mit Nebenfach Chemie an
der Ludwig-Maximilians-Universität München

1974 - 1979 Studium der Humanmedizin an der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Mai 1979 Staatsexamen und Approbation als Arzt

1979 - 1983 Assistenzarztzeiten in Chirurgie, Gynäkologie,
Innerer Medizin, Radiologie und Allgemeinmedizin

Seit Oktober 1983 niedergelassener praktischer Arzt

Seit Januar 1984 Arzt für Allgemeinmedizin